FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Année 1968 No 125

THESE

PRÉSENTÉE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

LUCOT Norbert, Lucien Jean

né le 7 août 1926 à Beyrouth (Liban)

Contribution à l'étude des bronchopneumopathies virales de l'enfant.

Président: M. R. SACREZ, Professeur

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Année 1968 No 125

THESE

PRÉSENTÉE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

LUCOT Norbert, Lucien Jean

né le 7 août 1926 à Beyrouth (Liban)

Contribution à l'étude des bronchopneumopathies virales de l'enfant.

Président: M. R. SACREZ, Professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

F A C U L T E D E M E D E C I N E D E S T R A S B O U R G

Doyen	MM. CLAVERT Jean
Doyens honoraires	CALLOT Jacques
	FONTAINE René
Assesseur	CALLOT Jacques

PROFESSEURS TITULAIRES

MM.	ARON Claude	Histologie
	BASSET André	Clinique Dermatologique
	BUCK Paul	Chirurgie Infantile
	CALLOT Jacques	Parasitologie et Médecine Tropicale
	CHAMBRON Jacques	Physique Biologique
	CHAUMONT André	Médecine Légale et Sociale
	CLAVERT Jean	Embryologie et Morphologie expérimentale
	FONTAINE René	Clinique Chirurgicale A
	GANDAR Robert	Clinique Gynécologique et Obstétricale 1
	GREINER Georges	Clinique Oto-Rhino-Laryngologique
	GROS Charles	Electro-radiologie
	JUNG Adolphe	Chaire de Pathologie et Clinique Séméiologique Chirurgicales
	KAMMERER Théophile	Clinique Psychiatrique
	KAYSER Charles	Physiologie
	KLEIN Marc	Biologie Médicale
	KORITKE Jean-Georges	Anatomie Normale
	LE GAL Yvon	Anatomie Pathologique
	MANDEL Paul	Chimie Biologique
	METZ Bernard	Physiologie Appliquée
	METZGER Henri	Thérapeutique
	MINCK Raymond	Chaire de Bactériologie, Virologie et Immunologie Générale.
	MULLER Pierre	Clinique de Maternité
	NORDMANN Jean	Clinique Ophtalmologique
	OUDET Pierre	Pneumo-phtisiologie
	SACREZ Robert	Pédiatrie et Puériculture
	SCHWARTZ Jean	Pharmacologie et Médecine expérimentale
	STAHL Jules	Clinique Médicale B
	STEPHAN Frédéric	Pathologie générale expérimentale
	N...	Clinique Neurologique
	VEDRINE Jean	Stomatologie
	WAITZ Robert	Hématologie
	WARTER Julien	Clinique Médicale A
	WEISS Alfred	Clinique Chirurgicale B
	N...	Hydrologie
	N...	Hygiène

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

MM.	BRONNER Albert	Clinique Ophtalmologique
	KARLI Pierre	Biologie Médicale

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552712_0002

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL (Suite)

MM. MARESCAUX Jean	Histologie
MARX Charles	Physiologie
MAYER Georges	Hématologie
ROHMER Francis	Clinique Neurologique
SEROR Joseph	Pathologie Chirurgicale
WINCKLER Georges	Anatomie
WITZ Jean-Paul	Clinique Chirurgicale B

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. BATZENSCHLAGER André	Anatomie Pathologique
BOLLACK Claude	Clinique Chirurgicale A
BURGHARD Guy	Pneumo-Phtisiologie
CHAMBON Pierre	Chimie Biologique
DORNER Marc	Clinique Médicale B
ISCH François	Clinique Neurologique
JAHN Henri	Clinique Médicale B
KIRN André	Hygiène
LAVILLAUREIX Jean	Bactériologie
MANTZ Jean-Marie	Clinique Médicale A
MARCOUX François	Médecine Légale.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM. ADLOFF Michel	Clinique Chirurgicale B
APROSIO Norbert	Anatomie
ASCH Léopold	Clinique Médicale A
BLOCH Roger	Pharmacologie
BLOCH Pierre	Electro-Radiologie
BOCKEL René	Clinique Médicale B
BRINI Alfred	Clinique Ophtalmologique
EBTINGER René	Clinique Psychiatrique
FINCKER Louis	Clinique Médicale B
GAUTHIER-LAFAYE Pierre	Département d'Anesthésiologie
GRENIER Jacques	Clinique Chirurgicale B
HERAN Jacques	Pathologie expérimentale
ISRAEL Lucien	Clinique Psychiatrique
JUIF Jean	Pédiatrie et Puériculture
KEILING Roger	Electro-Radiologie
KELLER Bernard	Gynécologie et Obstétrique 2 (Maternité)
KEMPF François	Electro-radiologie (Clinique Médicale A)
KEMPF Yvan	Pathologie Chirurgicale (Centre de Traumatologie)
KIENY René	Clinique Chirurgicale A
KREMER Michel	Parasitologie
LANG Gabriel	Hôpital Orthopédique Stéphanie
LEVY Jean-Marc	Pédiatrie et Puériculture
MALEVILLE Jean	Clinique Dermatologique
MAURER Charles	Clinique Médicale B
Mme MAYER Simone	Hématologie

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES (Suite)

MM.	MEHL Jacques	Médecine Légale
	PHILIPPE Emile	Anatomie Pathologique
	ROEGEL Emile	Pneumo-phtisiologie
	ROHMER Albert	Institut de Puériculture
	SACREZ André	Clinique Médicale A
	SCHAFF Georges	Physiologie
	SCHNEEGANS Ernest	Pédiatrie et Puériculture
	SCHVINGT Eugène	Clinique Chirurgicale B
	SIBILLY Abel	Clinique Chirurgicale A
	VERGNES René	Physique Biologique
	VINCENDON Guy	Chimie Biologique
	VOEGTLIN Raymond	Clinique Médicale A
	WACKENHEIM Auguste	Electro-radiologie (Clinique Neurologique)
	WALTER Jean-Pierre	Electro-Radiologie
	WARTER Pierre	Electro-Radiologie (Clinique Chirurgic. A)
	WEILL Jean-Pierre	Clinique Médicale A
	WILLARD Daniel	Pédiatrie et Puériculture

PROFESSEUR ASSOCIE

M.	PHILIPPIDES Demètre	Clinique Neurologique

A G R E G E S

MM.	CHAMPY Maxime	Stomatologie
	FRANCK Robert	Stomatologie
	KLOTZ Gilbert	O.R.L.

AGREGES LIBRES

MM. BEYER Paul
FORSTER Emile
HOLLENDER Louis
KUHLMANN Daniel
KUNTZMANN Jean
MULLER Jean-Nicolas.

DIRECTEUR DE L'INSTITUT DENTAIRE

M. le Professeur VEDRINE Jean

CHARGES D'UN COURS D'ENSEIGNEMENT COMPLEMENTAIRE

MM. MOISE, SINGER, TISSIER.

SECRETAIRE PRINCIPAL DE LA FACULTE DE MEDECINE

M. Gilbert KIEHL

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ARON Max
BURGER Paul
BENOIT Jacques
ROEDERER Jean
ROHMER Paul
SCHMID Frédéric
THIODET Jean
VINTEMBERGER Pierre

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ni les approuver, ni les improuver.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Etre suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs, ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants, l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

A TOUS LES MIENS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR J.L.R. SACREZ

PROFESSEUR DE PEDIATRIE
DE LA FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

En témoignage de notre profond respect et de notre vive gratitude pour le grand honneur qu'il nous a fait de bien vouloir accepter la présidence de cette thèse.

Qu'il veuille bien, dans ce modeste travail, trouver l'expression de notre hommage et de notre reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J.M. LEVY

PROFESSEUR AGREGE DE PEDIATRIE
ET DE PUERICULTURE

Sa bienveillante sollicitude, son inlassable patience, sa grande amabilité et son aide efficace ont grandement permis la réalisation de ce travail.

Il nous a inspiré le sujet de cette thèse.

Qu'il reçoive l'expression de notre reconnaissance et de nos sentiments d'amitié .

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J.LAVILLAUREIX

PROFESSEUR D'HYGIENE
A LA FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG.

Sa grande patience, ses conseils dans la partie biologique de ce travail, nous ont été très précieux pour la rédaction de cet exposé.

Nous lui en sommes particulièrement reconnaissant et souhaitons que cette thèse soit le témoignage de notre sincère attachement.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR L.FINCKER

PROFESSEUR AGREGE DE MEDECINE

En acceptant de juger cette thèse, il nous donne l'occasion de lui dire notre profonde gratitude.

A MONSIEUR LE DOCTEUR ROBEIN

MEDECIN-CHEF
DU SERVICE DE MEDECINE DE L'HOPITAL DE SELESTAT

Dans les courts moments que nous avons passés à ses côtés, nous avons pu bénéficier de son expérience clinique et de son attentive bienveillance.

Qu'il reçoive tous nos remerciements et notre respectueux hommage.

A TOUS NOS MAITRES

DE LA FACULTE DE MEDECINE

Pour leur enseignement.

A MONSIEUR P.SCHMITT

A MONSIEUR R.KLEINMANN

Leur amitié nous est précieuse.

A TOUS NOS AMIS.

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DES BRONCHOPNEUMOPATHIES VIRALES DE L'ENFANT

P L A N

	Pages
INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE :	4
I - Généralités sur les virus	4
II - Les virus responsables	7
A) Les myxovirus	7
B) Les adénovirus	12
C) Les picornavirus.	14
III - Les micro-organismes distincts des virus	15
A) Les mycoplasmes	15
B) Les myagawanella	18
C) Les rickettsies et néorickettsies.	21
DEUXIEME PARTIE : Etude clinique et épidémiologique	24
I - La forme typique	24
A) Aspect clinique	24
B) Aspect radiologique	26
C) Aspect biologique.	29
II - Les formes cliniques	39
A) Les formes topographiques	40
B) Les formes symptomatiques	44
C) Les formes selon l'âge	50
D) Les formes selon le germe.	51
III - Le diagnostic différentiel	53
IV - Les lésions anatomo-pathologiques et leur physiopathologie	55
V - Epidémiologie.	62
TROISIEME PARTIE : Les thérapeutiques anti-virales.	67
I - L'interféron	67
II - Les problèmes de la chimiothérapie anti-virale	73
A) Les enzymes	74
B) Les agents alkylants	75
C) Les antimétabolites.	77
D) Les inhibiteurs de synthèse des acides nucléiques.	79
III - L'antibiothérapie antivirale.	79

Pages

QUATRIEME PARTIE : Aperçu pratique 80

I - Conduite à tenir dans le traitement des broncho-pneumopathies virales chez l'enfant. 80

II - La prophylaxie 84

CONCLUSION 85

BIBLIOGRAPHIE.

oOo

INTRODUCTION

Les infections cryptogénétiques des voies respiratoires sont fréquentes. Longtemps, par le passé, elles ont été englobées dans le cadre confus de ces affections appelées alors "congestion pulmonaire", terme créé en 1893 par Jules Fournet. L'usage voulait que l'on reporta ces affections sur une origine bactérienne. Or, selon Evans (40), à l'heure actuelle, moins de 10 % seulement des affections broncho-pulmonaires sont d'origine bactérienne. Nous pouvons donc admettre que parmi les 90 % restant, il y a un bon nombre d'atteintes virales.

Stuart-Harris, dans son livre "Influenza and other virus infections of the respiratory tract", soulignait que la majorité des agents des maladies respiratoires humaines restaient à découvrir.

Nous dirons, cependant, que les infections des voies respiratoires sont beaucoup mieux connues grâce à la microbiologie. Il semble évident que des virus très divers soient en cause dans ce groupe et occupent de loin la plus grande part du médecin praticien de médecine générale.

Pour mettre en place les innombrables pièces que constituent ce puzzle que représentent les maladies des voies respiratoires, les cliniciens et les hommes de laboratoire ont conjugué leurs efforts, identifiant les agents pathogènes, décrivant l'épidémiologie des symptômes et contrôlant leur apparition chez des sujets d'expérience.

Ce faisant, il nous ont amené à reconnaître qu'il faut faire une nette différence entre l'infection et la maladie ; car il y a des virus nombreux et nombreux sont ceux qui, identifiés au cours des recherches, sont qualifiés d'orphelins et cherchent une maladie pour les accueillir.

La fréquence des maladies respiratoires, non bactériennes, en particulier chez l'enfant, nous a incité à essayer d'apporter une modeste contribution à l'étude de ces affections, de leur classification et de leur diagnostic de laboratoire.

La plupart des maladies virales sont susceptibles de s'accompagner, au cours de leur évolution, d'un syndrome respiratoire, aussi, nous limiterons, au point de vue nosologique, notre étude aux seuls éléments susceptibles d'atteindre l'arbre broncho-pulmonaire prenant comme limite anatomique la trachée à sa partie supérieure ; les voies rhino-pharyngées étant abandonnées.

Nous associerons à l'étude des virus proprement dits, celle des "Bedsonia" de l'ornithose-psittacose, des mycoplasmes et des rickettsia.

Après une revue des caractères biophysiques, biochimiques et antigéniques des agents viraux, nous envisagerons une classification par groupes principaux.

Dans une deuxième partie, nous nous attacherons à décrire un tableau de l'affection virale-type, tant au point de vue clinique, radiologique que microbiologique.

Ce chapitre verra son complément avec les formes cliniques, suivant la topographie de l'atteinte broncho-pulmonaire, sa symptomatologie et l'âge du sujet.

En annexe, une étude de l'épidémiologie, qui est de plus en plus d'actualité, sera envisagée.

Pour conclure, nous ferons un rappel des différentes thérapeutiques curatives ou prophylactiques et des recherches s'y rapportant qu'elles soient à l'essai ou en application ainsi que des résultats obtenus jusqu'à ce jour.

Nous ne doutons, certes, pas que cet exposé sera dépassé sous peu - la virologie est une science neuve et qui progresse rapidement - l'atteinte virale crée un nouveau "code génétique"- et partant, une nouvelle orientation de sa thérapie.

Pendant des siècles, les médecins ont utilisé l'ipéca, le quinquinna, le mercure, avant de connaître l'émétine, la quinine, l'amibe, l' hématozoaire et le tréponème ; n'oublions pas que la pénicilline doit sa découverte à un courant d'air véhiculant des spores.

PREMIERE PARTIE

LES VIRUS (106)

I - GENERALITES SUR LES VIRUS

Le terme virus, utilisé au début de l'ère pastorienne pour définir un agent de transmission d'une maladie infectieuse, bactérienne ou parasitaire, ne doit être appliqué à l'heure actuelle qu'aux seuls agents infectieux invisibles au microscope optique et filtrable et qui doivent, en outre, présenter un certain nombre de critères énoncés par Lwoff, en 1953. Ils possèdent un nombre de caractères généraux qui permettent leur différenciation avec d'autres agents infectieux.

1) Leur filtrabilité : ils traversent les filtres habituels, y compris les ultrafiltres constitués par des membranes de collodion de porosité graduée ; leur taille s'échelonne entre 300 millimicrons, pour les plus gros, et 10 millimicrons, pour le plus petits.

2) Leur invisibilité : ils échappent aux méthodes du microscope usuel. Le microscope électronique est le seul à avoir permis de préciser d'une part leur morphologie et d'évaluer d'autre part sur photographie leur dimension exacte.

Dépourvus de tout équipement enzymatique, les virus ne peuvent vivre sur des milieux bactériologiques usuels et ne peuvent se multiplier qu'à l'intérieur d'une cellule hôte vivante dans laquelle se produit une atteinte qui se traduit, soit par une modification de comportement, soit par la production de lésions pathogènes qui entraînent le plus souvent la mort de la cellule. La spécificité du virus est en rapport avec la constitution chimique et liée d'une part au génotype par l'acide nucléique

du virion qui se traduit par l'affinité cellulaire élective, les manifestations cytopathogènes et la production de lésions spécifiques et d'autre part, au phénotype, qui est formé par l'ensemble des protéines constituant le virus et qui se traduisent par des caractères antigèniques qui développent des réactions tissulaires et humorales spécifiques dans l'organisme infecté.

Les virus possédent une grande plasticité, qui, à la suite d'une adaptation, sélection ou mutation, permet l'évolution du virus soit naturellement, et de façon spontanée, soit expérimentalement et partant, de nature provoquée.

Toutes ces propriétés sont sous l'étroite dépendance de la constitution chimique des virus qui est nucléoprotidique, formée par l'assemblage d'un acide nucléique, constituant le nucloïde central et d'une couche protidique, le viroplasme, qui entoure l'acide nucléique et est limité par une enveloppe.

Grâce au microscope électronique (105), la notion simpliste du virus a été de beaucoup modifiée au cours de ces dernières années. On a décelé des formes différentes, mis en évidence des détails de leurs contours, par des méthodes d'ombrage métallique, reconnus certains profils de la particule virale en utilisant l'acide phosphotungstique et l'acétate d'uranyl. Enfin, la technique dite de coloration négative qui comporte l'inclusion du virus dans une couche de phosphotungstate de potassium opaque aux électrons fait apparaître nettement les structures (157).

Du point de vue morphologique, les virus peuvent se présenter sous différents aspects, soit cylindriques, soit de forme sphérique, soit comme des particules allongés et rigides (en bâtonnets), certains même sont pléomorphes.

Le virion comprend deux parties essentielles, en premier lieu soit l'acide nucléique ou ADN (Acide desoxyribonucléique), soit ARN (acide ribonucléique), et une coque protéique, la capside, qui entoure l'acide nucléique ; la capside est formée par l'assemblage des constituants protidiques, les unités de structures qui sont identiques entre elles.

Le pouvoir antigénique des virus est assez complexe ; chaque virus a sa constitution antigénique propre, cependant, on peut distinguer deux types d'antigènes (117) :

1) l'antigène particulaire ou corpusculaire, lié au virus et situé dans la partie centrale du corpuscule et constitué par une fraction nucléo-protidique. C'est un antigène spécifique de type.
2) l'antigène soluble, localisé à la surface de la particule. Il est spécifique de groupe et utilisé dans les réactions sérologiques de diagnostic.

D'autre part, chez un certain nombre de virus, existe une substance particulière, l'hémoagglutinine, qui a la propriété de produire l'agglutination des globules rouges de poulet et d'homme du groupe O.

Quand nous aurons dit que les virus sont détruits par la chaleur, qu'ils se conservent par congélation ou par lyophylisation, que certains sont sensibles à l'éther, inactivés par des rayons ultra-violets et les sels de métaux lourds, et qu'ils se conservent dans la glycérine à 0° C, nous aurons résumés les caractéristiques physiques qui leur sont communes.

II - AGENTS RESPONSABLES D'INFECTIONS RESPIRATOIRES

Il n'est pas possible d'attribuer avec certitude à un agent déterminé les différents tableaux cliniques des maladies virales. On découvre tous les jours des agents pathogènes nouveaux, identifiables dans 50 % des cas. De même, le laboratoire a amené dans une même famille de virus des types différents qui ont été rangés en classes et sous-classes. Les dénominations ont changées, c'est ainsi que l'ancien para-influenzae HA 2 est devenu parainfluenzae type I, que le CA est devenu le paraingluenzae type II, et que le HA 1 est devenu le para 3. Quant au parainfluenzae 4, c'est l'ancien M 25 (139). Nous n'envisagerons dans cette classification que les virus qui présentent une affinité exclusive sinon élective pour l'appareil respiratoire. Cette classification se fera après avoir éliminé les virus, de la varicelle, du zona, de la rubéole, des oreillons, de la maladie herpétique, de l'hépatite infectieuse, de la choriomeningite infectieuse d'Armstrong et Lillie, de la poliomyélite, de la lymphocytose aiguë épidémique de Carl Smith. Nous mentionnons sans étude poussée les entérovirus et les rhinovirus qui peuvent avoir une affinité pulmonaire. Par contre, une case spéciale sera réservée aux myagawanella, aux rickettsies et au mycoplasmes.

A - Les myxovirus

Cette famille comporte des virus à base d'ARN, à symétrie hélicoïdale, présentant une affinité pour les mucoprotéines et l'on distingue sur la base du diamètre de l'hélice de la nucléocapside les ORTHO myxovirus et les paramyxovirus. Actuellement, et d'après les propositions récentes du "Provisional Committee for Nomenclature of Viruses" (P.C.N.V.) (124), on classe d'une part le genre myxoviradae, où l'on retrouve les myxovirus Influenzae, agent de la grippe, et les paramyxoviradae, parmi lesquels les parainfluenzae et le virus respiratoire syncytial. Dans une

étude relativement récente, Apostolow (3) a présenté des microphotographies électroniques et a fait observer que le noyau nucléoprotidique semble organisé en un ensemble de barres parallèles et rigides qui ressemble à un double filament formant une hélice unique, les spires présentant un diamètre constant de 600 Angstroens.

Lovas (83), de Budapest, fait les mêmes observations et reconnaît également ces barres parallèles.

La technique de coloration négative par le microscope électronique permet de voir plus facilement des détails internes de la morphologie de ces virus, ce qui a permis de les subdiviser en des sous-classes et c'est ainsi que nous aurons d'une part les virus de la grippe (Influenzae A et B), et d'autre part les parainfluenzae 1, 2, 3 - et le virus respiratoire syncytial.

a) Les virus influenzae

En dehors des formes filamenteuses, comportant une partie bulbeuse à une de ses extrémités et qui ont été décrites par Mossley (105), le virion a dans la majorité des cas une forme ovalaire dont le diamètre est de 80 à 120 microns. Le virion est composé d'un nucléoïde central plus opaque aux électrons entouré d'une enveloppe bien définie, entourée de spicules. Le nucléoïde résulte du pelotonnement d'une double spirale, composé d'ARN intimement lié à la protéine virale spécifique. Cette spirale déroulée est longue d'environ 800 microns et a un diamètre constant de 90 Angströms (66).

L'enveloppe externe a une épaisseur de 100 à 150 angströms , riche en lipides, elle semble dériver en grande partie de la membrane de la cellule infectée.

Enfin, les spicules traversent l'enveloppe, partie intégrante du virus, sont longs d'environ 9 millimicrons. Ces spicules sont le support de l'hémagglutinine du virus. Il est assez stable, se conserve une semaine à + 4° C, et très bien à 0°, et même - 20° C. Il est détruit en quelques minutes à 56° et inactive par les rayons U.V. et l'éther à 20 %. Il se cultive sur la membrane chorioallantoïdienne de l'oeuf embryoné. L'apparition de virions complets ne se fait qu'au sortir de la cellule infectée, jamais aucune particule virale n'est visible à l'intérieur même de la cellule. On peut également le cultiver sur des cellules humaines, mais l'effet cytopathogène est discret, difficile à voir ; les cellules s'arrondissent et deviennent un peu plus basophiles. Il est donc nécessaire d'utiliser le phénomène d'hémadsorption pour mettre en évidence des cultures cellulaires de façon rapide. En effet, le virus grippal a été le premier chez qui a été découvert, par Hirst, en 1941, le pouvoir d'agglutiner des hématies de cobaye et de poulet (26). Cette réaction de Hirst se fait en trois stades :

- adsorption du virus à la surface des hématies,
- agglutination des complexes virus hématisés,
- dissociation spontanée du virus d'après les hématies qui n'a lieu qu'à 37° C.

Après cette évolution, le virus n'est pas modifié : remis en présence de nouvelles hématies, il va à nouveau provoquer leur hémagglutination. Par contre, les hématies qui ont été combinées au virus, puis clivés, ne peuvent être agglutinées une deuxième fois. La réaction est de nature enzymatique : une mucoprotéine, substrat récepteur pour le virus est présent sur la surface des hématies et est réduite par l'enzyme viral qui est une neuramidinase.

Sur le plan antigénique, il faut distinguer :

- l'antigène, soluble qui est responsable de la formation d'anticorps

spécifique de type, mais qui ne peuvent mettre en évidence de différence entre les diverses souches d'un même type.
- l'antigène V ou viral, responsable de la formation d'anticorps spécifiques de souches à l'intérieur d'un même type.
- l'hémagglutinine virale formée de protéine et ne comportant pas d'ARN, responsable de la formation d'anticorps inhibant l'hémagglutination, spécifiques de souches.

Ces différents antigènes ont permis de distinguer les différents types de virus grippaux : A - B et C.
- le type A est capable de variations antigéniques certaines, il comporte trois groupes, dont les modifications de caractère antigéniques sont importantes par rapport au type A initial AA 2.
- le type B semble assez stable ; il se divise en deux sous-types B et B 1.
- le type C semble stable. C'est le moins fréquent.

Les nouvelles modifications antigéniques arrivent bien entendu à augmenter le nombre de ces groupements, à moins qu'une variation fasse réapparaître une souche antérieurement connue.

b) Les virus parainfluenzae

Ces virus forment un groupe important dans l'étiologie des maladies des voies respiratoires. Kuroya et ses collaborateurs découvrirent le premier type à Yokohama en 1953.

Quatre types distincts ont depuis été découverts chez l'homme. Ils ont été classés et désignés par Chanock et Parrot (19), qui les classent en quatre types : 1) parainfluenzae I ou HV 3 (Hemaglutininy Virus of Japan), dont l'hôte est la souris ou le porc ; 2) para II, décou-

vert en 1958 ou Simian Virus, dont l'hôte est le singe ; 3) para III découvert en 1957, par Chanock et en 1958 par Chany ou Schipping Fever, dont l'hôte est le bovidé ; et, 4) para 4, anciennement M 25 (122).

Les propriétés de ces virus sont voisines de celles du virus de la grippe. Cependant, le diamètre des virions est supérieur de 150 à 250 millimicrons. Ils sont inactivés par l'éther à 20 %, et des températures de 20 à 37° les inactivent plus rapidement que les Virus influenzae. Les quatre types peuvent être cultivés en cellules de rein de singe ou rein humain . Ils cultivent également en cellules diploïdes humaines et en lignées continues. Le type 2 est reconnu facilement car son effet cytopathogène entraîne la formation d'un syncytium sombre, irrégulier, avec de nombreux noyaux et entraîne la formation d'inclusions, cytoplasmiques éosinophiles dans les cellules infectées (19).

Les types 1, 3, 4 donnent rarement une lésion cellulaire suffisante à l'isolement pour être reconnue facilement.

Sur le plan antigénique, les virus parainfluenzae sont stables, en ce sens qu'aucune variation n'est connue, et les antigènes sont communs sans cependant qu'on puisse parler d'un antigène de groupe véritable.A noter pour terminer, qu'il existe des rapports entre les antigènes du type 2 et le virus ourlien, ce qui accroît la difficulté au point de vue du diagnostic sérologique.

c) Le virus respiratoire syncytial

Découvert par Morris (103), en 1954, chez des chimpanzés atteints de coryza, et alors appelé virus C.C.A. (Chimpanzee Coryza Agent), le virus fut retrouvé en 1955 par Channock (20) et rebaptisé "Respiratory syncytial virus" ou V.R.S. en français. Retrouvé en mars 1960, par

Gernez-Rieux et ses collaborateurs, dans un centre de prématurés de la clinique infantile de Lille (48).

Le diamètre du virus est de 90 à 120 millimicrons. C'est un virus composé d'A.R.N., sa forme est sphérique. Il est entouré de spicules, comme un hérisson.

Les caractéristiques du virus sont les suivantes :

1) multiplication sur cellules humaines en lignées continues à l'isolement, puis sur cellules amniotiques humaines et cellules de rein de singe au second passage.
2) effets cytopathogènes caractérisés par des syncytiums et des inclusions intra-cytoplasmiques.
3) absence de pouvoir pathogène pour l'oeuf embryoné et les animaux de laboratoire.
4) extrême fragilité du virus et inactivation par l'éther.
5) absence d'hémagglutinine vis-à-vis des hématies humaines, de singe, de cobaye, de poule.
6) existence d'un antigène soluble fixant le complément.

L'étude des anticorps neutralisent le V.R.S. montre la diffusion de ce virus puisque à la dilution du dixième, le sérum contient, à l'âge de 5 ans des anticorps dans la proportion de 56 % et de 95 % après l'âge de 15 ans. Il existe donc une forte présomption en faveur du V.R.S. dans la genèse des pneumopathies.

B - Les adénovirus

Cette famille se distingue radicalement des myxovirus sur plusieurs points. Outre l'appareil respiratoire, elle attaque la cornée, la

conjonctive, les ganglions lymphatiques, la peau et le tractus intestinal. Les adénovirus constituent un large groupe dans lequel 46 sérotypes sont isolés (30 types humains et 16 animaux). Cependant, Kassel (62, 63) et ses collaborateurs estiment qu'on peut se contenter de trois groupes immunologiques et partant qu'on pourrait fabriquer des vaccins efficaces, en partant de ces trois groupes.

Les adénovirus sont plus petits que les myxovirus. Leur diamètre moyen est de 65 millimicrons. Leur nucléoprotéine contient de l'A.D.N. et non pas de l'A.R.N. Ils ont une forme grossièrement sphérique, à savoir un icosaèdre régulier, c'est-à-dire d'un solide ayant vingt surfaces planes. Il n'y a pas d'enveloppe, c'est un virus nu. Il est résistant à l'éther dilué à 20 % - il est vite inactivé à 56°C, et possède indéfiniment son pouvoir infectieux aux basses températures, même à moins de 20 degrés. Il est stable dans de larges zones de pH. C'est un virus qui cultive facilement en cellules épithéliales humaines de primo plantation (cellules amniotiques ou thyroïdiennes) ou en lignées continues de même qu'en culture de rein de singe.

L'effet cytopathogène du virus est caractéristique. Il est lent à se développer et dure de 3 à 5 jours. Il se passe au niveau du noyau, mais respecte le nucléole. Il y a, au début, apparition de granulations éosinophiles puis, plus tard, l'apparition de granulations basophiles.

Il ne cultive pas en oeuf embryonné.

Notons, au passage, que le pouvoir oncogène des adénovirus a été démontré par Trentin (150), qui établit que les adénovirus humains de certains types, par exemple 12, 18, 7, pouvaient développer des tumeurs malignes chez le Hamster mais dans tous les cas, l'effet oncogène ne s'observe que sur des jeunes animaux nouveau-nés qui n'ont pas acquis de compétence immunologique sur le plan antigénique. On distingue trois

fractions antigéniques (118, 119) :

- la fraction A, soluble responsable de la formation d'anticorps communs à tous les adénovirus,
- la fraction B, protéique non associée à la particule virale qui, dans l'effet cytopathogénique détache la cellule du verre quand le virus est injecté à la culture,
- la fraction C, responsable de la fabrication d'anticorps spécifiques de type.

Poireira de Rio de Janeiro, travaillant sur 230 séries d'individus note que les anticorps apparaissent assez tôt dans l'organisme et persistent assez longtemps jusqu'à l'âge adulte (120).

C - Les picornavirus

Ce groupe comporte toute une série de virus qui ont été dénombrés à la suite des travaux de Melnick, Daldorff, et en 1963, Sabin et ses collaborateurs. Ils ont été divisés en deux groupes principaux : les entérovirus et les rhinovirus. Ce sont des virus de petite taille, entre 20 et 30 millimicrons, qui contiennent de l'A.R.N. Comme les adénovirus, ils sont polyèdriques, arrondis, mais il s'agit ici soit d'un icosaèdre, soit d'un triacontaèdre (solide ayant trente surfaces planes). Ce sont des virus sans enveloppe, résistants à l'éther à 20 %, détruits cependant en 30 minutes à 56° C. Ils cultivent en cultures cellulaires, dans les lignées humaines ou les cellules de rein de singe. L'effet cytopathogène tend à être considéré comme typique (123). Il existe un arrondissement des cellules qui se décollent ensuite du verre et flottent dans le milieu formant des plages de lyse. Enfin, il a été montré que très souvent, apparaît dans le cytoplasme, une masse éosinophile qui tend à repousser le noyau sur le bord de la cellule (Barski, 1962).

Parmi les entérovirus, et dans le cadre de l'étude qui nous concerne, nous retiendrons les virus ECHO (Enteric Cytopathogenic Human Orphan Viruses), type 2, 6, 9, 11 et 20, qui ont une affinité pulmonaire et le virus coxsackie A 21 (ex CO 2), qui se localise fréquemment aux voies respiratoires, quant aux rhinovirus, s'ils sont responsables d'un nombre considérable de rhumes ordinaires, d'infections des voies respiratoires hautes, ils peuvent également provoquer de fortes bronchites.

Retenons pour terminer les réovirus découverts en 1954, et que Sabin en 1959 (130) a exclu du groupe ECHO pour les ranger dans un groupe à part, leur donnant leur dénomination définitive (Respiratory Enteric Orphan Viruses). Ce sont des virus de 70 millimicrons environ, sans enveloppe, résistants à l'éther, mais très thermolabiles, détruit en une minute à 56° C. Cultivent en cellules de rein de singe, et thyroïdiennes humaines ainsi qu'en cellules diploïdes humaines, les fibroblastes. Leur effet cytopathogène est caractéristique (35); il y a un arrondissement des cellules qui s'écartent les unes des autres, puis apparition vers la 6°-12° heure d'un fin réseau en mailles de filet dans le cytoplasme, puis apparition de mottes aboutissant au bout de 48 heures à de grosses mottes ou à un croisement coiffant le noyau. Ce dernier n'est jamais modifié. La réponse de la cellule à l'agression virale est toujours intra-cytoplasmique.

o

III - AUTRES MICRO-ORGANISMES

A - Les mycoplasmes (139)

L'histoire des mycoplasmes est longue. Elle débute en 1898, lors de la découverte par Noccard, Roux, Borel, de l'agent de la pneumonie des bovidés : l'asterococcus-mycoïdes. Elle se poursuit par la

Les virus associés à des infections respiratoires basses

GROUPES	SOUS-GROUPES OU SEROTYPES
Myxovirus	Influenzae A et B Parainfluenzae 1, 2, 3. Virus respiratoire syncytial
Adénovirus	Types principaux 1a, 7, 14, 21
Picornavirus	Entérovirus à affinité respiratoire basse - coxsackie A 21 - ECHO 2, 6, 9, 11, 20 Rhinovirus (dont l'ex ECHO 28) Réovirus (dont l'ex ECHO 10).

Micro-organismes, distincts des virus, associés à des infections respiratoires basses

Mycoplasmes	Mycoplasme pneumoniae (agent de Eaton)
Myagawanella (Bedsonia)	Ornithose Psittacose
Rickettsies	Rickettsia Burnetti Rickettsia Moosoni Rickettsia Conori
Néorickettsie	Q 18

découverte de l'agent de l'agalaxie des brebis en 1923 par Budé et Donatien, puis, à partir de 1935, on englobe les agents dans un groupe comprenant de nombreux éléments s'attaquant aussi bien aux hommes qu'aux animaux, et à qui on attribue l'étiquette P.P.L.O. (Pleuro Pneumonie like organismus). En 1944, Eaton réussit à isoler un micro-organisme chez des porteurs de pneumopathies atypiques, avec agglutinines à froid. Il inocule la cavité amniotique de l'oeuf incubé et réalise des pneumopathies expérimentales chez le rat et le hamster (38). Il lui donne son nom aussi. Pour beaucoup, le virus mycoplasme s'appelle encore le Virus d'Eaton. Liu, en 1957, par la technique de l'immunofluorescence a montré la présence de l'agent pathogène dans l'épithélium bronchique de l'embryon (82). La même année, Marmion et ses collaborateurs démontrent que ce micro-organisme ressemble à celui découvert par Noccard, qu'il fait partie du groupe de P.P.L.O., qu'il s'apparente à l'agent d'eaton et lui donnent son nom définitif de "mycoplasma pneumoniae" (88, 89).

Les mycoplasmes pneumoniae forment un groupe très proche des bactéries. Ils sont de dimensions très faible, leur taille varie. Dans certaines circonstances, elle atteint 100-150 millimicrons, ce qui leur permet d'être ultrafiltrables. De plus, ils peuvent pousser sur des milieux exempts de cellules vivantes. Leur paroi est une simple membrane ce qui les rend fragiles et pléomorphes. Ils se présentent sous la forme de filaments, de sphères, d'anneaux.

Au microscope électronique, cependant, leur aspect est un peu variable, car leur pseudo-membrane est en réalité formée de trois couches de 75 à 100 Å d'épaisseur. L'intérieur de la cellule est formé d'un réticulum central, de matériel nucléaire et d'inclusions : ribosomes (18), etc ... Sa composition chimique est faite de deux acides nucléiques : A.D.N. et A.R.N. Si les mycoplasmes peuvent se développer sur des milieux non vivants, il faut cependant que ces derniers soient très riches, à base

de bouillons de viande enrichis en lipides organiques, contenant en particulier du cholestérol. En plus, le mycoplasme pneumoniase nécessite l'adjonction de levure fraîche de boulanger pour une culture lente de 6 à 20 jours.

Les colonies obtenues sont de très petites tailles, 10 à 600 microns de diamètre nécessitant l'examen au microscope avec un faible grossissement.

Le microbe ne donne pas de colonies classiques, mais plutôt des colonies muriformes, sans bordures périphériques.

On peut le colorer : il est gram négatif, se colore mal à l'aniline usuel, mais bien par le Giemsa et la coloration de Diennes (bleu de méthylène azur II, plus maltose + carbonate de sodium + aqua dest).

Notons encore, pour clore, qu'il possède en aérobiose une hémolyse capable d'agir sur les hématies de cobaye. Cette hémolyse provoque sur gélose du sang de cobaye à 3 %, l'apparition rapide en 24/48 heures de plages circulaires d'hémolyse autour des colonies. Il adsorbe puis lyse les colonies d'hématies. Tout se passe comme si les phénomènes d'hémadsorption-lyse étaient reliés entre eux.

Signalons, enfin, qu'il a été le premier parmi les micro-organismes à être sensible aux tétracyclines, au chloramphénicol, à la spiramycine (136).

B - Les myagawanella

Les myagawanella (112) respiratoires groupent de nombreux types pathogènes, mais dans le cadre de cette étude, il ne nous faut considérer

que deux agents, ceux de l'ornithose et ceux de la psittacose (33).

C'est Juergensen, qui en 1874, individualisa la maladie. Ritter en 1879 attribue la responsabilité de cette maladie des poumons aux perroquets que l'on débarquait alors à Hambourg (128). La première épidémie, bien étudiée par Noccard de l'Institut Pasteur, incrimine une bactérie du groupe des salmonella et il pense qu'elle fait partie du genre "Salmonella-typhi-murium".

Morange, en 1895, propose pour ce type d'affection le nom de psittacose (98). Nos connaissances sont ensuite restées stationnaires jusqu'en 1930 où, au cours d'une nouvelle épidémie, Bedson et ses collaborateurs montrant que la psittacose est due à un virus filtrable (7). Le fait est confirmé la même année par Sacquépée et Ferrabouc (134). D'autre part, Levinthal (77), en Allemagne, Coles (25) en Angleterre, Lillie (78) en Amérique, découvrent indépendamment l'agent pathogène. Depuis, on a découvert sous toutes les latitudes des atteintes dû au virus "de la psittacose" (49): en Australie (Burnet), dans les îles Feröe (Rasmussen-Edje), en Islande (Bedson), en Afrique du Sud (Coles). On a découvert le virus chez les perroquets, certes, puis sur les pigeons sauvages, les canards, les dindons, puis les pigeons urbains, les mouettes ... La diversité des réservoirs s'affirmant si grande que Meyer (95) propose, en 1942, d'appeler psittacose les manifestations aiguës et ornithose celles plus bénignes, observées chez l'homme au contact avec des oiseaux très divers. Au total, en 1958 : 98 espèces d'oiseaux dont 57 psittacidés étaient reconnus porteurs de virus.

C'est à Meyer également que revient le mérite d'avoir isolé un virus du groupe de la psittacose en 1941, partant du poumon d'un patient qui avait été en contact avec des pigeons. Il examine 33 oiseaux, et trouve chez 19 d'entre-eux la présence d'anticorps fixant le complément et il veut mettre en évidence un virus identique à celui de l'homme.

L'étude de l'affection a été rendue plus facile comme nous l'avons dit précédemment, par les résultats simultanés obtenus en 1930, par Levinthal (77), Coles (25) et Lillie (78). Les auteurs eux-mêmes placent ces micro-organismes entre les virus et les rickettsia. L'agent se présente sous forme de particules arrondies. Sa dimension en fait un des plus gros virus connus. Sa taille varie entre 250 et 450 millimicrons, à l'intérieur existe un nucléoïde soit rond, soit réniforme, qui se colore en rouge par la méthode de Machiavello ou en violet par la méthode de Giemsa. Autour du nucléoïde central, existe une zone mince, plus claire. L'analyse chimique des myagawanella a montré que l'A.D.N. et l'A.R.N. entrent dans leur composition.

Ils sont rapidement détruits par la chaleur : en 10 minutes, à 60° C et en 30 minutes par le formol et l'éther à 20 %. La glycérine, contrairement au virus, n'assure pas la conservation de leur pouvoir pathogène. Celle-ci est conservée à des températures allant jusqu'à -70°C ou la lyophilisation. Les tétracyclines, le chloramphénicol, la pénicilline et quelques sulfamides provoquent une virustase. Ils ne peuvent se cultiver que dans des cellules vivantes et le meilleur milieu semble être la membrane vitelline de l'oeuf incubé depuis 7 jours (51). Le cycle du virus se déroulerait en 48 heures (66). La souris est l'animal de choix pour l'étude expérimentale du pouvoir pathogène de l'élément.

La grande taille de cet agent en composition chimique faite de deux acides, sa composition antigénique globale, pouvaient servir à la réaction de fixation du complément rappelant les substances bactériennes, ses affinités tinctoriales ont fait qu'il a été rapproché des rickettsia. Cependant, il a besoin pour se reproduire d'avoir une cellule qu'il puisse parasiter. Pour certains auteurs, en hommage pour le découvreur de cet élément, on le classe dans une famille à part, celle des Bedsonia.

C - Les rickettsies et néorickettsies

Ce n'est qu'en 1910 que Ricketts et Wilder ont décrit le microbe de ces affections qui portent tous des noms de pays lointains : fièvre de Malaisie, de Montana, du Japon, des Montagnes Rocheuses. Elles sont maintenant devenues omniprésentes. Un des agents de ce groupe donne la fièvre du Queensland, qui fut reconnue pour la première fois comme une entité clinique par Derick (29) en 1937, lors d'une épidémie de maladie fébrile parmi les travailleurs des abattoirs de Brisbane, en Australie. Il isole l'agent à partir du sang et des urines de sujets infectés et réussit à faire contracter les maladies au cobaye. En 1939, l'élément responsable, identifié par Burnetti prend le nom de Rickettsia Burnetti, car il a été identifié par le chercheur comme étant une rickettsie. Le rickettsie à une taille relativement grande, de 300 à 500 millimicrons, visible au microscope ordinaire. Il est composé des deux acides nucléiques, le A.R.N. et A.D.N., ainsi que des constituants protidiques, lipidiques et glucidiques. Il est colorable au Giemsa. C'est un organisme très polymorphe, pouvant se présenter comme une formation ovoïde, ou lancéolé, d'autres fois il prend l'aspect de courts bâtonnets ou même de diplobacilles, à moins qu'il n'acquière la forme longue, filamenteuse, qui est cependant rare. Il est bordé d'une membrane que le microscope électronique différencie comme étant faite de trois couches.

Tout comme les virus, les rickettsie ont besoin d'être l'hôte d'une cellule vivante pour vivre. La méthode de choix est le sac vitelin de l'oeuf embryonné à 34° C. De nombreux animaux sont sensibles, mais les seuls utilisés au laboratoire sont le cobaye et le souriceau de 2 à 4 semaines, inoculés par voie intrapéritonéale.

Les coxiella, comme on les a encore appelés, sont détruits par l'eau distillée, le sérum physiologique, les antiseptiques usuels, et

sont sensibles aux tétracyclines et au chloramphénicol.

Cependant, ils présentent une grande résistance : ils sont conservés facilement à -70° C, résistent très bien dans des déjections de tiques (qui en sont les animaux vecteurs), à la température ambiante et en atmosphère humide : de même, le sang de cobaye séché se montre encore virulent au bout de six mois.

Les propriétés antigéniques des rickettsia sont un antigène soluble, provenant de la membrane et responsable de la formation d'anticorps fixant le complément.

Les antigènes liés au corps rickettsial provoquent l'apparition d'anticorps spécifiques, neutralisant leur pouvoir infectieux, neutralisant leur toxine, et inhibant l'hémagglutination.

Signalons que l'apparition des anticorps dans la fièvre Q est tardive (4 semaines), cependant ils persistent très longtemps et pendant plusieurs années et l'immunité conférée est durable et solide.

Jusqu'alors on croyait que le Rickettsia Burnetti était le seul agent apte à provoquer une atteinte pulmonaire chez l'homme. Cependant, Lavillaureix et ses collaborateurs (70), effectuant une série de recherches concernant l'état endémique des rickettsies dans les régions de l'Est, de 1964 à 1966, trouvent d'autres agents pouvant être responsables d'atteinte pulmonaire.

Ils ont employé deux méthodes :

1) Tout d'abord, sérologiques sur le sérum de 2725 malades. Ils ont employés la technique de la microagglutination de Giroud à l'aide de 5 antigènes (R. Prowazecki, Moosori, Conori, Burnetti, Q. 18).
2) La recherche directe par inoculation par voie intrapéritonéale au

cobaye et à la souris. Les résultats ont été les suivants :

- sur 75 cas positifs de Rickettsia Moosori, ils découvrent 13 syndromes pulmonaires et 3 syndromes grippaux avec myalgies.
- sur 9 cas de Rickettsia Conori, ils trouvent 3 syndromes pneumoniques.
- parmi 22 cas à Rickettsia Burnetti, ils dénombrent deux affections bronchopneumoniques.
- Quant aux 9 cas positifs avec la néorickettsie Q 18, utilisée comme antigène, 7 cas fébriles avec atteinte pulmonaire ont pu être mis en évidence.

Ces néo-rickettsies (51) ne sont encore actuellement rattachés à aucune classe. Le sérum des malades qui en sont atteints réagit à la fois avec l'antigène de la psittacose et avec ceux des rickettsia Conori. Deux raisons peuvent être invoquées à l'origine de cette constatation : 1) ou il existe un antigène commun entre deux agents différents ; 2) ou bien un nouvel agent pathogène est en cause. Giroud et Jadin (50) ont réussi à isoler un élément virulent arrondi de 200 à 300 millimicrons dont le parasitisme est identique à celui des rickettsies mais où ses pouvoirs antigéniques sont ceux des virus.
Ils le rapprochent de l'agent de la psittacose et le baptisent néo-rickettsie. Nous avons vu plus haut dans la statistique de Lavillaureix son pouvoir pathogène et son affinité broncho-pulmonaire.

DEUXIEME PARTIE

ETUDE CLINIQUE ET EPIDEMIOLOGIQUE

I - LA FORME TYPIQUE

A - Les signes cliniques

Elle se verra plus fréquemment chez le grand enfant. Elle fait partie de ce "reste" des affections pulmonaires d'origine virale, sur lequel Smith, Andrews et Laidlay (67) n'avaient pu faire de description type en 1933.

- Le début de l'affection est brutal, mais souvent il peut être précédé d'un syndrome rhino-pharyngé (ou de signes rhinopharyngés), faisant penser à un simple catarrhe des voies respiratoires supérieures. Il s'agit d'un sujet en bon état général, non fébrile, mais présentant un écoulement nasal abondant, une légère obstruction du nez, et une gêne plus ou moins marquée dans le pharynx, qui est rouge, congestif, avec parfois une hyperplasie des tissus lymphoïdes. Les amygdales peuvent présenter, outre leur augmentation de volume, des petits enduits blanchâtres, Cette pharyngite est accompagnée d'adénopathie dans le territoire, sous-mentonnier, sublingual ou présternocleidomastoïdien. Dans d'autres cas, le début de l'affection est plutôt du domaine oculaire, et on assiste à l'installation d'une conjonctivite isolée ou associée à la pharyngite. Ses caractéristiques sont d'être : unilatéral, siégeant sur la sclérotique et la conjonctive au niveau de l'angle interne de l'oeil, et pouvant être accompagné d'une réaction oedémateuse localisée.

La durée des formes de début peut être variable - elle peut durer de 15 à 20 jours, ou être écourtée (21).

Puis apparaîtra un malaise général qui s'installe sournoisement avec des céphalées, des douleurs thoraciques, des myalgies, des rachialgies, des gastralgies avec nausées, une sensation de soif intense. Très vite, la température monte jusqu'à 39°, sans frissons. Cette fièvre s'accompagne de bradycardie et de sueur. L'asthénie est intense. Puis la température baisse en 3 ou 4 jours, marque un bref répit, puis remonte.

C'est alors qu'apparaissent les signes respiratoires marqués surtout par une toux coqueluchoïde, quinteuse, pénible et opiniâtre, cédant mal aux sédatifs courants. Il n'y a pas toujours une expectoration et si elle existe, elle est peu abondante, muqueuse ou mucopurulente parfois striée de sang. Il n'y a pas de troubles dyspnéiques. Lorsqu'on examine le malade, on lui trouve un faciès congestif, voire vultueux, avec conjonctives injectées. Il n'y a pas de cyanose. La gorge est inflammatoire. La voix ou les cris sont rauques. La langue est saburrale, mais humide. Il n'y a pas d'herpès périorificiel (100).

Les signes auscultatoires sont souvent discrets. Il peut y avoir une diminution de la sonorité thoracique et du murmure vésiculaire, et au-dessus de cette zone existent des râles à grosses bulles. Dans d'autres cas, on décèlera un petit foyer pulmonaire avec quelques râles bronchiques diffus, ou quelques râles sous-crépitants localisés ou disséminés. Enfin, dans d'autres cas, l'auscultation est parfaitement normale. Au total, dans sa forme typique, le diagnostic de pneumopathie virale peut être assez souvent suspecté sur la seule clinique : hyperthermie, douleurs diffuses, toux sèche et tenace, signes physiques thoraciques discrets (110).

B - Les signes radiologiques (59, 32)

Les anomalies radiologiques sont fréquentes et importantes, et contrastent avec la pauvreté des signes physiques. Les aspects radiologiques sont éminemment variables, ainsi on pourra se trouver devant :

- une image de "pneumonie hilifuge" dans laquelle les hiles sont densifiés, chargés par des images nuageuses qui s'étendent vers la périphérie où peuvent siéger des opacités mal limitées, peu denses, non systématisées uni- ou bilatérales.
- ces images parenchymateuses peuvent être des opacités macronodulaires, à moins qu'elles ne soient miliaires. Elles peuvent prendre la forme de grosses opacités arrondies ou segmentaires, séparées par des zones de tissus sain et siégeant à la base ou dans la région intercléido-hilaire. Quelquefois, ces opacités sont pseudocavitaires siègeant à la périphérie et provoquant une réaction pleurale qui s'accompagne d'un comblement du cul de sac costo-diaphragmatique.
- peuvent également exister, des images ganglionnaires médiastinales.

Toutes ces lésions peuvent être associées, ce qui trouble encore plus le tableau radiologique.

Par ailleurs, ces ombres sont fugaces, migratrices, variables dans le temps ; elles se remanient rapidement comme le montrent des contrôles radiologiques répétés.

Devant de telles lésions radiologiques, on a parlé de "pneumonie à virus" ; cependant, une telle dénomination ne se justifie pas, car l'anatomie pathologique découvre qu'il ne s'agit pas de l'alvéolite fibrinoleucocytaire qui est la marque de la pneumonie, mais d'une inflammation séreuse interstitielle avec tendance à l'atélectasie des acini. Il n'y a ni réaction d'alvéolite, ni tendance des lésions vers

une fonte purulante.

Si l'on considère les aspects radiologiques, le terme de "pneumonite à virus", utilisé par R. Moraux, serait donc plus logique que celui de pneumonie à virus.

Quant aux pleurésies, elles sont exceptionnelles, quoique Roumagnoux en note 27 sur 65 observations (129). Peut-être s'agirait-il d'une greffe d'un élément microbien figuré, sur une pneumopathie virale et l'on pourrait se trouver alors devant un premier stade de réaction fibrino-lymphocytaire ou du stade précoce d'une pneumonie purulente stoppée par le traitement antibiotique.

Les troubles de la ventilation sont également peu fréquents, cependant, on les rencontre plus souvent chez l'enfant âgé de moins de 5 ans. Ils sont affirmés par deux critères : soit rétraction plus emphysème ou seulement condensation rétractile.

Donc, pour nous résumer, on pourra adopter la classification de Jeune-Sohier-Berau, concernant les images radiologiques des pneumopathies virales :

- traînées hilifuges,
- adénopathies hilaires,
- aspect miliaire généralisé,
- condensation segmentaire (généralisée ou non),
- condensation dense et franchement segmentaire,
- troubles de la ventilation,
- images pleurales, et, enfin,
- image thoracique normale.

Sur le plan du diagnostic radiologique, il faudra discuter

a) tout d'abord, des pneumopathies bactériennes, dans

lesquelles, la pneumonie lobaire aiguë à pneumocoques prendra le pas sur les autres. Cependant, son allure est plus franche, la toux est plus discrète, mais elle présente surtout une image radiologique dont le caractère est d'être très segmentaire avec sa localisation habituelle à la pyramide de Bozzano, responsable du triangle pneumonique de Weill et Mouriquand.

b) Les pneumonies à staphylocoques seront, pour leur part, plutôt marquées par des cavités bulleuses, par des microabcès soufflés au sein de la condensation, et par une participation pleurale purulente.

c) Restent les bronchopneumonies à Bacille de Friedlander, ou Klebsiella, mais l'image, dans ces cas, est très dense, d'apparition très rapide, moins fugace. Cependant, il peut apparaître également des bulles, car ces bactéries ont une propriété nécrosante.

- Dans un deuxième groupe, il faudra discuter les pneumopathies tuberculeuses. Certaines images, telles des adénopathies hilaires bilatérales ou des miliaires peuvent évoquer la tuberculose. Dans la tuberculose, la cuti réaction est toujours positive. Il faut, surtout avec la pratique du traitement systématique des primo-infections faite de nos jours, savoir penser à une étiologie virale devant tout infiltrat chez l'enfant.

- Enfin, devant des images triangulaires de la base ou des nodules ponctués aux bases avec une petite parésie diaphragmatique, on pourra penser à des bronchiectasies surajoutées.

C - Les signes biologiques

Au laboratoire, et devant un tableau de pneumopathie virale, on s'adressera tout d'abord et systématiquement à :

- l'hémogramme. Le nombre des leucocytes est variable. En cas d'atteinte virale pure, ils sont diminués ; leur augmentation est généralement le signe d'une infection bactérienne surajoutée.
- la vitesse de sédimentation est variable ; peu augmentée, mais cependant une forte élévation est possible.
- l'examen des crachats révèle généralement une flore microbienne banale, saprophyte des voies respiratoires, et toujours absence d'éléments figurés pathologiques, sauf en cas de surinfection.

En somme, ces examens de routine ne peuvent qu'orienter le diagnostic, aussi faudra-t-il faire une enquête virologique qui pourra comporter deux phases (158) :

- soit la recherche directe du virus,
- soit l'étude des réactions sérologiques (16).

Recherche directe du virus

La recherche du virus ne pourra être effectuée que si le malade est vu tout au début de l'affection. Le virus pourra être recherché dans les sécrétions rhinopharyngées, dans l'expectoration, dans les selles, et ce, dans les cas de pneumopathies. Il est cependant d'autres prélèvements possibles, urines et liquide céphalorachidien, mais le virus des bronchopathies ne s'y retrouve que dans des cas rarissimes. La virémie existe également, mais sa durée, très éphémère, n'a donné que peu ou pas de résultats au laboratoire.

La recherche doit être réalisée dans des laboratoires dûment équipés, elle met en oeuvre des cultures sur oeufs embryonnés, soit des

inoculations à des animaux, ou des cultures de tissus. Les virus, en effet, ne se multiplient pas sur toutes sortes de cellules. Il existe à la surface de celles-ci des récepteurs spécifiques qui permettent à tel ou tel type de virus de s'y fixer avant d'être absorbé. On distinguera donc deux types de cultures cellulaires :
- les cellules de primo-culture et les cellules en lignée continue.

1) Les cellules de primo-culture : il y a hypsinisation du tissu qui est mis en culture, dans des tubes en verre. Les cellules continuent à se multiplier et donnent une couche mononucléaire qui se fixera à la paroi du tube. Ces cellules pourront évoluer soit vers la forme épithéliale, fibroblastique ou mixte.
De nombreux tissus peuvent être ainsi cultivés, rein de singe, de lapin, de chien, embryon de souris ou de hamster, thyroïde, amnios humain ou tissus d'embryon.

2) Les cultures en lignée continue : on pratique à nouveau une trypsinisation des cellules de primo-culture, et l'on obtient alors une lignée monomorphe évoluant indéfiniment, mais leur nature diploïde est perdue et l'on pourra obtenir des cellules dont le noyau possèdera un nombre impair de chromosomes.
On peut également s'adresser à des cellules issues de tissus néoplasiques. Ces cultures en lignée continue sont de nos jours commercialisées et on les a cataloguées : souches KB ou HELA provenant d'organismes humains ou d'organes d'animaux, appelés alors souches BHK 21 (cellules de reins de hamster) - MA 104 cellules de rein de singe - RK 13 rein de lapin, etc...

Isolement du virus

Le biologiste étant en possession du prélèvement, aura le choix entre trois méthodes pour isoler le virus.

a - En premier lieu, il pourra l'inoculer à l'animal. Dans le cas des bronchopneumopathies virales, les individus de choix sont le furet, mais surtout le souriceau. Ces animaux une fois inoculés, sont observés quotidiennement et dès l'apparition d'une souffrance ils sont sacrifiés. L'organe malade est prélevé, malaxé, broyé, centrifugé et l'extrait est réinoculé pour titrage à d'autres animaux.

b - En deuxième lieu, l'inoculation à l'oeuf embryonné plus fréquemment pratiquée, car la plupart des virus s'y développent.
On emploie des oeufs de onze jours qui, après avoir été vérifiés par mirage pour voir s'ils sont bien vivants, sont inoculés soit dans la membrane chorio-allantoïdienne, soit dans la cavité amniotique riche en protéines qui donne d'excellents résultats dans le cas des viroses de la sphère respiratoire, soit dans la cavité allantoïdienne. Les voies les moins utilisées sont celles de l'inoculation dans le sac vitellin, la voie intra-veineuse et la voie intracérébrale.
Les oeufs sont examinés tous les jours et dès leur mort on les dissèque pour constater les lésions spécifiques au niveau des membranes.
En cas de réponse négative, le liquide amniotique pourra être prélevé pour un titrage sérologique.

c - Le troisième procédé utilisé par le virologiste sera l'inoculation du produit suspect aux cultures cellulaires.
L'examen sera fait tous les jours par le microscope et à travers la paroi du tube. Au bout de quelques jours à quelques semaines, apparaîtront des changements d'aspects correspondant à l'effet cytopathogène du virus.
Ces modifications sont différentes suivant chaque type de virus.
Cependant, certains virus ne produisent pas d'effet cytopathogène. On pourra alors pratiquer la réaction d'hémadsorption, basée sur le principe suivant :
Certaines hématies restent fixées et agglutinées sur la membrane cytoplasmique de la cellule infectée par le virus et le fait de laver la préparation avec du sérum physiologique ne les élimine pas. Elles sont adsorbées entre-

elles ; ce phénomène est visible au microscope.

Le biologiste pourra également utiliser le phénomène d'interférence basé sur le fait que certains virus se multiplient dans la cellule sans la détruire et celle-ci réagit en produisant une substance protéique spécifique du type cellulaire et non du virus infectant qui est l'interféron.
Cet interféron est un moyen de défense de l'organisme à l'échelle cellulaire. Donc, en ajoutant à une culture infectée un deuxième virus et en poursuivant l'incubation, on n'obtiendra pas de résultat cytopathogène.

Identification du virus

Cette identification se fait en plusieurs étapes.

1 - Le diagnostic d'orientation basé sur l'aspect clinique de la maladie, l'allure de l'effet cytopathogène, le type de cellule sensible, la lésion observée sur l'oeuf ou sur l'animal.

2 - L'identification définitive par neutralisation d'une des réactions propres au virus :

- Réaction de déviation du complément selon la technique de Kolmer à froid.

- Réaction de l'inhibition de l'hémagglutination pour les virus possédant une hémagglutinine.

- Réaction de l'inhibition de l'hémadsorption par mise en présence des cultures inoculées de dilutions progressives de sérum.

- Réaction de séro-neutralisation, qui est la plus sensible connue de nos jours. Dans un premier temps, la suspension virale est placée sur une couche cellulaire qui absorbe les virions.
  Dans un deuxième temps, la suspension étant retirée, on recouvre la culture d'un milieu nutritif auquel on ajoute un colorant vital (Gélose et rouge congo par exemple).

  Les colonies virales continueront à se développer de façon centrifuge et les plages atteintes seront marquées en

blanc.

Si l'on veut titrer les anticorps, il suffira d'appliquer le mélange virus plus sérum à des dilutions progressives pour voir une réduction partielle ou même une disparition totale de ces plages.

Autres méthodes de mise en évidence
de l'étiologie virale d'une affection.

Nous ne citerons que pour mémoire des réactions de précipitations et de floculation en milieu gélifié. Ces méthodes ne sont pas encore rentrées dans la pratique courante des techniques de laboratoire.

- Citons également les réactions allergiques que l'on peut déceler à la période de convalescence par des tests cutanés. Il est entendu que ces réactions ne permettent qu'un diagnostic rétrospectif, et ne sont guères utilisées que dans les cas de recherches épidémiologiques.

- La méthode cytologique pouvant porter un diagnostic de présomption après l'examen d'un frottis fixé et coloré, frottis provenant du prélèvement d'une pustule, d'un culot urinaire, de salive, etc... ne peut être pratiqué dans les bronchopneumopathies virales. De toutes façons, ce diagnostic peu certain, doit être confirmé par des examens tendant à l'isolement du virus et par des examens sérologiques.

- Une autre méthode électronique décrite depuis une quinzaine d'années par Coons et Kaplan, est celle des anticorps fluorescents. Elle utilise un colorant fluorescent conjugué aux globulines d'un sérum contenant des anticorps pour faire apparaître ces derniers. Les anticorps marqués sont mis en présence de cellules contenant les virus à isoler. L'antigène se combine à l'anticorps et la réaction peut être observée au microscope. Il se produit alors des taches fluorescentes. Malheureusement, la technique est encore à l'état expérimental en ce qui concerne les virus des voies respiratoires. Les résultats sont certes rapides, mais demanderont cependant un appareillage spécial (149).

- Enfin, n'oublions pas de citer le microscope électronique qui permet d'observer directement le virion, soit sur des coupes histolo-

giques excessivement fines, soit sur des préparations. Cet examen "à l'état pur" n'a pas été pratiqué sur des virus respiratoires.

Outre ces recherches spécifiques, il nous faut marquer trois recherches d'orientations, à savoir la présence des agglutinines froides, l'agglutination antistreptococcique MG, l'agglutination antigallus.

- L'agglutination froide. Elle apparaît à la fin du premier septenaire et ses variations doivent être suivies pendant plusieurs semaines. C'est la propriété du sérum du malade d'agglutiner ses propres hématies et les hématies du même groupe sanguin à des températures basses, entre 0 et 7 degrés. Pour avoir quelque valeur, l'agglutination doit se faire à une dilution du 1/40 au 1/64 au moins. Ce phénomène est réversible à partir de 25° C. Ce phénomène devient maximum vers le 20° jour, persiste pendant deux mois et disparaît progressivement. Le degré d'agglutination est directement proportionnel à la gravité de l'affection. Cependant, la réaction n'est pas spécifique, car outre les pneumopathies virales, on retrouve cette propriété dans les anémies hémolytiques, certaines parasitoses et même dans certaines cirrhoses métaboliques.

- L'agglutination antistrepto MG qui est la propriété qu'a le sérum d'agglutiner ses propres hématies en présence du streptocoque non hémolytique MG. Cette agglutination doit se faire au 1/20 au moins. On retrouve souvent ce phénomène dans des bronchopathies dues à l'agent d'Eaton. L'agglutination antistrepto MG disparaît complètement au décours de la maladie.

- L'agglutination antigallus. C'est la propriété du sérum du malade d'agglutiner les hématies de poule. Au moment de sa découverte, en 1950, on a fondé beaucoup d'espoir sur cette agglutinine, car elle semblait constituer un véritable anticorps antivirus, d'où la conclu-

sion logique : son apparition dans le sang d'un malade signifiait l'étiologie virale de la maladie.

Elle a fait l'objet d'une thèse à Lyon en 1955 (C.BECK).

A l'heure actuelle, on considère ces trois dernières réactions de la façon suivante : pour leur accorder un certain crédit, devant une infection bronchopulmonaire, il faut que les trois réactions soient positives. Le plus souvent, il s'agit de l'agent d'Eaton.

Au passage, nous noterons que la réaction de Bordet-Wasserman peut devenir positive, que les réactions de floculation de Meinicke et Kahn suivent le même sens, sans que la syphilis soit en cause. Quant à la réaction de Nelson, elle est toujours négative.

Evolution de cette pneumopathie-type (100, 140).

L'évolution générale est lente, cependant habituellement favorable. Cliniquement, la fièvre dure environ une semaine, mais la défervescence thermique ne marque pas la fin de la maladie. La toux persiste bien plus longtemps, elle perd son aspect quinteux et pénible, mais dure encore une à deux semaines. Les signes auscultatoires persistent également, pendant une quinzaine à une vingtaine de jours. Les aspects radiologiques se remanient assez fréquemment, s'estompent pour réapparaître. Leur disparition est assez longue, mais en définitive, la rétrocession est totale. La convalescence est longue et traînante.

Nous dirons aussi quelques mots sur les complications quoique nous y reviendrons plus complètement dans le chapitre consacré aux formes topographiques.

Ces complications sont peu fréquentes :
La surinfection bactérienne est devenue rare depuis l'emploi systématique et précoce des antibiotiques à large spectre dans les cas d'atteinte pulmonaire ; les rechutes ont été signalées ; la pleurésie suspectée sur l'existence de frottements pleuraux et d'une matité de la base, confirmée par la radiographie montrent le comblement d'un cul de sac ou un épanchement plus important. La ponction ramène un liquide à formule mixte. La survenue d'une pleurésie retarde la quérison, mais ne modifie pas le pronostic final (75). Très rarement, on a signalé un oedème aigu pulmonaire de haute gravité ainsi que des hémoptisies. Quant au pneumothorax spontané, il est rarissime.

Lesorbe et Kaufman ont signalé des complications d'ordre cardiovasculaire. Il s'agit plutôt de découvertes d'E.C.G., les manifestations cliniques proprement dites étant rares. Ils ont noté des péricardites, des myocardites, des troubles de la conduction. Quant aux troubles thrombo-emboliques, ils seraient plus fréquents et se traduiraient surtout par des embolies pulmonaires. Les mêmes auteurs ont noté des complications nerveuses car il peut exister des céphalées intenses accompagnées de vomissements, de raideur de la nuque pouvant simuler une méningite cérébro-spinale. Mais à la ponction on ne retire qu'un liquide clair avec une albuminose et une lymphocytose modérée.

Notons encore, pour mémoire, les rash scarlatiniformes, les adénopathies, les ictères très rares, il est vrai, ainsi que les stomatites dues vraisemblablement à un virus qui ne rentre pas dans le cadre de notre étude et qui ont été signalés par les mêmes auteurs, ou dues au même virus responsable de l'atteinte pulmonaire.

II - FORMES CLINIQUES

Il est malaisé de faire une étude des formes cliniques de l'atteinte bronchopulmonaire par les maladies non bactériennes, car ces descriptions sont intriquées et il n'y a pas de syndrome bien tranché (158). On ne peut dans la grande majorité des cas, noter des différences majeures et marquées entre les multiples aspects possibles d'atteinte pulmonaire, et la distinction entre les localisations bronchopulmonaires et pulmonaires pures est un peu artificielle, puisque des signes pulmonaires très positifs à la radiologie peuvent être présents dans un certain nombre de cas au cours d'affections hautes, telles les rhino-pharyngites (13).

Dans la description de ces formes cliniques, nous ne nous attacherons pas aux affections situées plus haut que le pharynx considéré anatomiquement comme limite.

Sur le plan général, nous essayerons de classer ces formes selon leur localisation : laryngotrachéite, bronchite et bronchiolite, pneumonie typique et atypique, pleurodynie ... dans un deuxième chapitre nous passerons en revue les formes symptomatiques : grippe, formes dyspnéisantes et non dyspnéisantes, puis, selon l'âge, c'est-à-dire prématurés et enfants, et enfin un tableau récapitulatif de formes cliniques suivant le germe, sera schématisé.

A - Formes topographiques

1) Le syndrome laryngo-trachéo-bronchique, ou laryngo-trachéite suffocante ou "faux croup des Anglais".

C'est le syndrome le plus facilement décelable. Cette affection touche plutôt les nourrissons et les jeunes enfants. Elle succède à un écoulement nasal ou à un mal de gorge. Ses manifestations sont faites d'enrouement, de toux rauque, d'une inspiration strituleuse, qui inquiètent au plus haut point l'entourage du patient. Ces signes ne font que traduire l'obstruction des voies aériennes et si l'on n'y porte pas remède, l'état du sujet peut évoluer vers l'anoxie ou le collapsus respiratoire. Les cas observés sont cependant en majorité bénins (117). Bien que la toux puisse ramener quelques expectorations mucoïdes, accompagnées de sensations de brûlures rétrosternales, l'obstruction ne progresse pas et la trachéotomie n'est que rarement nécessaire. Chez les enfants de moins de deux ans, on trouve les formes les plus graves, mais au cours de la dernière période de grippe dite asiatique, des cas ont été signalés chez des enfants d'âge scolaire (92). Cette sorte de laryngite est due aux divers types de virus paragrippaux. K.Johnson (60) a signalé quelques entérovirus responsables. Les cas chez l'adulte sont rares. L'auscultation pulmonaire et l'examen radiologique du thorax restent le plus souvent normaux.

2) La bronchite ou la bronchiolite est le second syndrome.

Il affecte le plus souvent les jeunes enfants. La maladie se manifeste par des températures accompagnées de toux, de râles, de cyanose, de dyspnée ; l'affection se rapproche des formes dyspnéisantes que nous verrons plus loin. A l'auscultation, on note immédiatement des crépitements de l'aire pulmonaire atteinte ainsi que des râles sont perceptibles. La rhinorrhée est fréquente. Le diagnostic porté le plus souvent par le

médecin de famille est celui de "rhumes et fièvre" , mais il existe de véritables épidémies présentant ce tableau,surtout fréquentes chez les enfants de moins de deux ans. Ces épidémies sont heureusement relativement bénignes. Parfois, les râles et les sibilances que l'enfant présentent au début de l'affection, font croire aux parents ou à l'entourage qu'il s'agit d'une affection sévère.

Parmi les virus en cause (92), il semble que les virus paragrippaux et surtout le virus respiratoire syncitial (13, 54), sont causes de ces épidémies. Le rhinovirus est moins souvent associé à la bronchiolite qu'à la bronchite simple. De toute façon, vu les formes mutantes, la part relative de chaque agent causal change d'hiver en hiver. L'agent d'eaton, quant à lui, n'est pas grand responsable des épidémies, mais Channock, cependant, le retrouve dans 65 % des cas d'affections respiratoires graves chez l'enfant (17).

3) Le troisième syndrome des voies respiratoires inférieures est la pneumonie.

Cette maladie présente un diagnostic facile. C'est elle qui est le moins souvent due à une atteinte pulmonaire directe par des virus qu'à une infection bactérienne (153). Le tableau est le même chez les enfants et les adultes. Chez les premiers, on voit de façon particulière comment l'infection virale peut mener à une condensation ultérieure par staphylococcie ou pneumococcie. Le diagnostic clinique de cette pneumonie est facilité par l'apparition soudaine de douleurs thoraciques, de type pleural, la fièvre, la tachypnée, l'expectoration. A l'auscultation, on distingue des foyers bruyants. De nos jours, les zones de matité franche à la percussion sont moins fréquentes, qu'avant l'avènement de la chimiothérapie. Il faut même souvent recourir à la radiographie pour retrouver une image segmentaire ou focale décrite dans notre étude type.

Les cas de pneumonie dans lesquels les virus ont pu jouer un rôle de nécrose des tissus de la paroi alvéolaire ou la formation d'exsudats sont peu fréquents chez l'adulte, mais fréquents chez l'enfant (154). Les virus respiratoires syncitiaux, les adénovirus, les virus paragrippaux peuvent présenter de telles manifestations. Des constatations en ce sens ont été faites en Angleterre, en France, en Italie (81), au Japon (141, 64), aux Pays-Bas, en Israël (135) et surtout en Chine (24), lors de la grande pandémie de 1957, où l'on dénombra 15,5 % de cas mortels. On pensait que la plupart des affections pulmonaires étaient dues à une infection bactérienne secondaire, mais les recherches effectuées ont montré qu'ils s'agissait de pneumonies virales authentiques et primitives.

Les séquelles de ces affections, si elles ne sont pas mortelles, peuvent être de l'emphysème pulmonaire, mais le plus souvent c'est une manifestation asthmatiforme qui en est le résultat ou le phénomène d'accompagnement (125).

4) La pneumonie atypique.

On la croyait primitivement uniquement d'origine virale (75), mais la grippe, la psittacose, certaines pneumopathies morbilleuses avaient déjà attiré l'attention des cliniciens et des microbiologistes sur une affection respiratoire qui ne rentrait pas dans le cadre classique des bronchopneumonies, car l'affection peut être due à des organismes PPLO (mycoplasmes).

C'est une maladie bénigne. L'expression pneumonie atypique est due à Reimann. Elle a été adoptée par le Service de santé des USA en 1942. Cependant, Reimann (126), lui-même, en critique le terme puisque "toute pneumonie qui diffère cliniquement de la pneumonie lobaire franche aiguë peut être qualifiée d'atypique". Aussi, nous retrouvons cette

affection pulmonaire sous le terme de pneumonie virale, de bronchopneumonie virale, de pneumonie fruste, etc...

La plupart du temps, la pneumonie atypique est une maladie bénigne. Dans les familles et les collectivités, elle se transmet à des intervalle relativement longs, atteignant deux à trois semaines. Elle ne provoque pas de douleurs thoraciques. La céphalée et un malaise généralisé sont les signes annonciateurs de l'affection caractérisée par la toux, la dyspnée, l'expectoration de mucosités filamenteuses. Au cours de l'évolution de la maladie, des agglutinines froides du groupe O apparaissent dans le sérum. Dans un certain nombre de cas, on n'enregistre pas cette réponse. Les lésions pulmonaires sont dues à des adénovirus, aux virus du groupe ornitho-psittacose ou aux rickettsia Burnetti. Dans ces derniers cas, les tétracyclines et le chloramphénicol donnent de bons résultats.

De toute façon, le tableau clinique de la pneumonie atypique est trop vague pour qu'une confusion puisse être faite avec une pneumonie lobaire franche aiguë. La plupart des cas passent inaperçus, ou bien ils sont pris à tort pour une bronchite grave. Les aspects radiologiques décrits dans la forme type tranchent le diagnostic.

On a, cependant, signalé des formes graves au cours desquelles s'y ajoutent des vomissements, de la diarrhée, une stomatite. A moins qu'un rash scarlatiniforme, une adénopathie, un ictère ne viennent compliquer l'aspect de la maladie (75).

Notons également les complications susceptibles de survenir : pleurésie, abcès du poumon, et les séquelles qui seraient des dilatations de bronches persistantes.

5) Le syndrome pleurodynique (109, 66, 33).

Il est le plus souvent le fait des virus coxsackies du groupe B, les types B 1 et B 5 ayant le plus souvent été incriminés. Il n'est pas l'apanage de l'enfant mais aussi de l'adulte. Il est caractérisé par l'apparition brutale de douleurs intenses, superficielles, situées à la base du thorax. Ces douleurs sont augmentées par les mouvements respiratoires, d'où respiration courte et superficielle antalgique du malade. Il s'agit de myalgies des muscles intercostaux, myalgies qui peuvent gagner les muscles abdominaux. L'auscultation pulmonaire est parfaitement normale et l'on ne note aucune image pathologique sur les radiographies pulmonaires. La température est habituellement modérée. Les migraines et les sensations de malaise généralisé existent et varient en intensité. Des signes méningés ou encéphalitiques peuvent exister. En somme, le seul lien existant entre la pleurodynie et les affections respiratoires, est la respiration superficielle.

Les rechutes sont fréquentes, mais l'évolution n'en reste pas moins bénigne.

B - Les formes selon la symptomatologie

Nous décrirons successivement dans ce chapitre, en premier plan la grippe, puis les affections avec dyspnée et les affections sans dyspnée.

1) La grippe (36, 26).

Il n'y a pas lieu ici de faire une étude détaillée des différents aspects cliniques que revêt la grippe. Nous référant aux publications de Morin (101), Moreau (99), Galy (100), Boucher (47), Sohier (138),

Marquezey (91), Laval, Charpin et collaborateurs (69), nous rappellerons seulement que les trois grands syndromes de la grippe sont individualisés.

- la grippe banale, bien connue au cours de laquelle on peut voir se développer un syndrome de pneumonie atypique, tant au point de vue clinique qu'au point de vue radiologique.
- la forme maligne au cours de laquelle un oedème aigu du poumon peut se développer, n'est pas rare.
- la forme compliquée, au cours de laquelle les infections microbiennes pleuropulmonaires constituent l'aspect grave de la maladie. On sait que l'affection est surtout grave chez le nourrisson (65).

Les virus déterminent constamment deux sortes de manifestations :

1) Respiratoires : catarrhe des voies respiratoires supérieures et des bronches, atteinte bronchopulmonaire donnant des signes fonctionnels et physiques très variables et souvent des signes radiologiques de la pneumonie atypique.
2) Nerveuses : au minimum céphalées, courbatures associées à l'asthénie et déterminant "l'état grippal" ; au maximum les encéphalopathies et les formes neurotoxiques de la grippe maligne.

Au cours de la pandémie de 1957, tous les auteurs ont insisté d'une part sur la bénignité de la maladie et d'autre part sur la fréquence des signes nerveux : Marie J. (87), Furtado (46), Dunbar (37), Mudler (107).

Place de la grippe dans les bronchopneumopathies virales

La grande épidémicité de la grippe fait que la comparaison avec d'autres étiologies virales est difficile, le pouvoir épidémiogène des autres virus à affinités bronchopulmonaires étant en général moins grand.

Boucher et Jego assaient un classement nosologique précis des

pneumopathies aiguës non suppurées et citent plusieurs statistiques : les scandinaves, Christiansen et Schmidt, en 1951, 43 cas de grippe sur 647 observations de "fièvre catarrhale" ; Crofton en 1951 identifie 6 cas de grippe sur 110 pneumopathies bactériennes et virales. Grist, en 1952, a rapporté 26 cas de grippe sur 199 pneumopathies diverses. Boucher et Jego (11), en 1954, constatent 52 cas de grippe parmi 400 maladies respiratoires aiguës non suppurées, quant à Cateigne, Eyquem et Hannoun, ils trouvent 49 grippes (virus A') sur 350 cas de pneumopathies atypiques.

En 1955, Lareng-Andrieu relate dans sa thèse 8 réactions de Hirst positives sur 71 couples de sérum prélevé chez l'adulte et 11 sur 23 chez l'enfant, et le nourrisson.

Enfin, en 1960, Bernard et Tancalet mettent en évidence 13 cas de bronchopathies virales chez le nourrisson sur 83 cas étudiés (9).

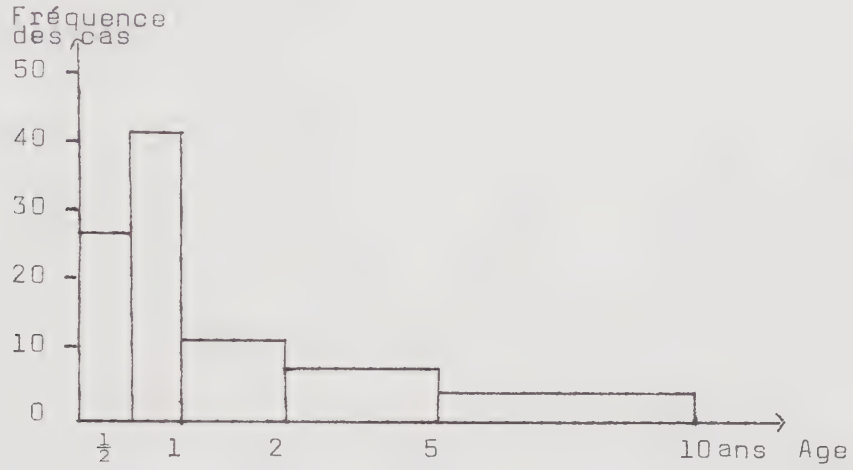
2) Bronchopneumopathies aiguës dyspnéisantes (13, 90)

Elles ressemblent aux manifestations pulmonaires d'origine infectieuse, mais présentent une détresse respiratoire de survenue brutale ou rapidement progressive qui évolue vers un état asphyxique. Parfois, la maladie débute par des troubles du rythme respiratoire avec apnée (61).

Diverses appellations ont été données à cette forme dyspnéisante : Laënnec l'appelait catarrhe suffocant, Rillet : bronchite suffocante aiguë. Fauvel : bronchite capillaire, Noblecourt l'a dénommée oedème pulmonaire asphyxiant et Lereboullet l'a étiquetée broncho-alvéolite spumeuse.

L'affection est surtout fréquente en hiver, 52 % des cas ; au printemps, 24 % ; en automne 17 % et en été 7 % des cas ont été signalés

parmi les bronchopneumopathies de l'enfant. Elle est plus fréquente dans le premier semestre de la vie comme le démontre le tableau de Breton.



La maladie est presque toujours primitive et liée à la contagiosité familiale. Les notes aggravantes sont amenées par le rachitisme, la prématurité, les encéphalopathies et les cardiopathies (108). Le terrain allergique jouerait un certain rôle ; Jeune, en 1958, fait une étude statistique sur le pouvoir histaminique du sérum et prouve qu'il peut y avoir majorations des symptômes dans 16 % des cas. Reily (125), en 1962, arrive également à la notion allergique dans les cas de pneumopathies virales. Cliniquement, les manifestations respiratoires sont plus fonctionnelles que physiques. L'enfant présente une température entre 38° et 39°, une asthénie très marquée, une anorexie totale, de la toux, une respiration difficile, un tirage, une cyanose. Une salive spumeuse entoure ses lèvres. Son comportement est un tableau d'abattement entrecoupé de crises d'agitation ou de convulsion, souvent il refuse de boire, vomit et présente une diarrhée (60).

L'évolution est heureusement en général favorable : Fandre (41, 42) note 92 % d'amélioration rapide et de guérison au cours d'une épidémie de 53 cas de bronchiolite aiguë virale du nourrisson en 1963. Cependant, 5 malades décèdent (c'est-à-dire 8,4 %) au cours des trois premiers jours d'hospitalisation, c'est dire que l'évolution n'est pas toujours favorable et que des formes suraiguës peuvent survenir (55). Ces formes, appelées apoplectiques ou fulminantes, ont été décrites par Werne en 1947-1949, Stovens, 1957, Cruickshank en 1957, Adams en 1960 et sont caractérisées par une extension de l'affection à l'arbre respiratoire et au système nerveux. Il y aurait une atteinte surrénalienne surajoutée et des composantes hémorragiques (purpura - moelena - epistaxis).

Ces formes suraiguës atteignent surtout l'enfant avant l'âge de 5 ans. A l'autopsie, on est frappé par l'aspect congestif du poumon qui contraste avec la pâleur du parenchyme. A la coupe, on constate que les alvéoles ont une paroi épaisse et sont remplies de mucus et d'un exsudat qui est neutrophile ; par ailleurs, les cellules présentent des inclusions virales intracellulaires.

Au point de vue physiopathologique, on peut expliquer l'évolution de la façon suivante : l'agression virale provoque une inflammation bronchique et bronchiolaire ainsi qu'une pneumopathie interstitielle qui sont le point de départ du trouble de l'hématose favorisée de plus par l'immaturité histologique du poumon de l'enfant. Il en découle une hypoxie qui provoque la dyspnée, la polypnée, la cyanose et partant baisse de la pression partielle de CO2 (moins que 30 cm de Hg) et élévation du pH sanguin. Par ailleurs, l'hyperthermie, la deshydratation, l'hémoconcentration provoquent une spoliation aqueuse qui se répercute sur le système nerveux central et se manifeste par de l'insomnie, de l'agitation, où peut également intervenir la chute du calcium ionisé dont le taux est lié à l'équilibre acide/base ; or, dans ces manifestations,

il y a alcalose.

3) Bronchopathies aiguës non dyspnéisantes (13)

Elles sont fréquentes chez les enfants de plus de deux ans, cependant les statistiques de Breton montrent que le nourrisson peut être atteint dans 24 % des cas. Il y a une recrudescence au moment du début de la vie scolaire entre 8 et 10 ans.

L'incubation de la maladie est variable et varie de 2 à 10 jours. Elle débute par une atteinte des voies respiratoires supérieures avec rhinopharyngite, congestion nasale non purulente, refus de l'enfant de s'alimenter, douleurs musculaires, asthénie. En somme, ce sont des signes peu alarmants. La toux, les douleurs thoraciques, la température, s'installent par la suite et se confondent avec le tableau classique décrit dans la forme-type.

La radiographie montre des signes de pneumonie hilifuge avec ou sans images de condensation, ou des images segmentaires ou lobaires.

L'évolution se fait vers la guérison, à moins que ne survienne une surinfection bactérienne. Les séquelles sont rares. Elles sont cependant centrées sur l'éventualité d'une dilatation secondaire des bronches. Kay, en 1945, avait admis que les pneumonies à virus pouvaient déterminer des bronchiectasies, mais son opinion est encore controversée et l'on admet plus volontiers qu'une dilatation des bronches serait la marque d'une atteinte bactérienne ou "d'une fragilité bronchique préexistante".

Sur 214 observations faites par Breton, et qu'il a soumis à des tomographies, des bronchoscopies et des bronchographies, il ne retrouve que dans 1/11° des cas des "visibilités un peu soutenues des trajets intersegmentaires des bronches", qui jointes à la toux, évoquent la possibilité

d'une dilatation des bronches. Il retrouve plutôt des rigidités, des sténoses et des distorsions bronchiques.

C - Les formes selon l'âge

Nous ne parlerons que des formes cliniques, des prématurés et des nourrissons jeunes. Les formes des enfants et des grands enfants se confondent le plus souvent avec la forme type. Les pneumopathies à virus, même dans les centres de prématurés ne sont pas rares. Différents auteurs y ont noté des épidémies : Bentivoglio en 1955 (21 cas), Segagni en 1959 (16 cas), Gernez-Rieux en 1960 (12 cas) (48), Breton en 1961 (12 cas) (13).

Les formes peuvent être sévères avec la scène fonctionnelle et la gravité d'une pneumopathie dyspnéisante (145), une température élevée, des signes de défaillance à l'auscultation, des signes radiologiques de condensation de tout un lobe ou d'une portion de lobe et un taux de mortalité élevé (147).

Des formes d'association ont été décrites, surtout chez le nourrisson : formes associées à des signes de méningite (64), des formes accompagnées de laryngotrachéite aiguë (20), des formes associées à des diarrhées, souvent dues à des rhinovirus (159).

Enfin, la forme bénigne est la plus fréquente. Elle est d'une extrême banalité, la clinique faisant contraste avec le tableau radiologique qui, pour sa part, est très démonstratif.

Au départ, on peut noter un écoulement nasal sévère, une toux tenace, un petit spume aux lèvres, la température reste normale. La courbe de poids continue à être ascendante, ou tout au moins stationnaire.

L'auscultation est négative.

L'aspect radiographique des lésions peut évoquer la pneumonie hilifuge, avec miliaire ou des ombres nodulaires ; les signes radiologiques peuvent persister jusqu'au 35° jour. Notons aussi au passage que ces formes chez le prématuré sont surtout dues au virus syncytial ou à l'adénovirus (145).

D - Les formes selon le germe

Il n'est pas possible d'attribuer avec certitude à un agent déterminé les différents tableaux cliniques des maladies aiguës qui peuvent relever d'infections virales des voies respiratoires. Tout une gamme d'agents possibles entrent, en effet, en ligne de compte, pour chaque cas, même s'il est vrai que certains d'entre eux marquent une certaine préférence pour tel ou tel syndrome, c'est ainsi que la pneumonie atypique n'est généralement pas causée par des virus mais par des mycoplasmes (45).

Les virus des voies respiratoires peuvent être classés en six groupes : grippal, paragrippal, respiratoire, syncytial, adénovirus et entérovirus respiratoire. Outre les virus, des agents tels les myagawanella et les mycoplasmes peuvent être à l'origine de syndromes pneumoniques. Nombreux sont les auteurs qui ont essayé de classer syndromes et agents responsables, faisant même appel à des volontaires pour permettre de mettre au point des techniques savantes afin d'isoler des organismes jusqu'ici incultivables. Sous toutes les latitudes, les chercheurs ont essayé d'entre-apercevoir une corrélation entre le facteur et l'effet pathogène. Il faut citer aux USA, Alberts (1), Channock (17, 18, 19), Johnson (60), Parrot (114, 115) ; En Grande-Bretagne : Bedson (7), Bell (18) surtout ;

en France Chany (21), Lépine (74), Roumagnoux (129), Giroud (69, 50), Sabin (130), Sohier (138), Breton (13) et leurs collaborateurs ; au Japon : Suzucki (141); en URSS : Jackowenk (58) ; en Allemagne : Deibel (27) ; au Brésil : Pereira (120) ; en Israël : Schoenfeld (135). La liste serait encore plus longue.

Aussi, avons-nous pensé qu'un diagramme illustrera beaucoup plus cette situation. Nous l'emprunterons à Stuart-Harris (143), qui le publie en 1966 en Grande-Bretagne, et l'on comprendra alors que classer les maladies respiratoires par rapport aux virus est une tâche relativement simple du clinicien par rapport à celle du virologiste qui doit identifier les agents pathogènes au laboratoire.

Grippe et maladies fébriles, de type grippal, des voies respiratoires.	GRIPPE			ADENO			COXSACKIE		
	A	B	C	3-4-7-14-21			Cox A	ECHO	
							Cox B	11.20	
Trachéo-laryngo-bronchite suffocante des jeunes enfants.	PARAGRIPPAL 1 - 2 - 3 - 4			ECHO 11			GRIPPE A		
Bronchite aiguë (enfants)	RHINOVIRUS ET ECHO 28		RS	PARA-GRIPPAL		EATON		GRIPPE	
Bronchite aiguë (nourrissons)	RS			PARA-GRIPPAL		GRIPPE		EATON	
Pneumonie atypique	MYCOPLASME (EATON)		ADENO	PSITTACOSE		FIEVRE Q			
pneumonie	BACTERIENNE SECONDAIRE		EATON	GRIPPE A-B		ADENO		PARA-GRIPPE	

III - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Il faudra discuter :

1 - une pneumopathie bactérienne.

C'est le diagnostic, en principe, le plus important. Les deux formes s'opposent :

- cliniquement : l'évolution et la symptomatologie des pneumopathies bactériennes sont plus franches,
- radiologiquement : les opacités sont habituellement systématisées,
- au laboratoire : il y a une forte leucocytose et une polynucléose. Au point de vue bactériologique, on trouve une flore monovalente prédominante. Soulignons cependant les difficultés du diagnostic bactériologique car on est souvent devant une flore décapitée par une antibiothérapie précoce et massive.

2 - un syndrome de Loeffler (43).

Les signes généraux sont d'une grande discrétion. La toux n'est pas exceptionnelle. Les expectorations sont présentes, mais on met en évidence des éléments éosinophiles dans les crachats et dans le sang pouvant aller jusqu'à 10 à 20 %. Souvent, le diagnostic est étayé par la découverte dans les semaines qui suivent l'épisode pulmonaire, d'oeufs d'ascaris dans les selles.

3 - la tuberculose

Dans ce cas l'interrogatoire retrouve en général une période prodromique. Radiologiquement, on constatera un aspect d'infiltrat ou de caverne. Peut-être, peut-il s'agir d'une primo-infection avec adénopathies trachéo-bronchiques ; mais de toute façon, la cuti-réaction est hautement positive, et la vitesse de sédimentation toujours très élevée.

IV - LESIONS ANATOMO-PATHOLOGIQUES ET PHYSIOPATHOLOGIE

Les pneumonies virales connues depuis longtemps n'ont pu être étudiées au point de vue anatomopathologique que récemment, grâce à l'application de nouvelles techniques de recherche. Goodpasture a attiré en 1939 l'attention sur l'aspect particulier de ces lésions (53).

Macroscopiquement, les bases pulmonaires surtout sont infiltrées et congestionnées. Il existe des foyers lobaires qui en se réunissant, réalisent une atteinte pseudo-lobaire ou lobaire. Cette lésion est généralement bilatérale. Sur la tranche de section, il y aura une intrication de zones claires et de zones plus sombres, correspondant à des zones de congestion. A la pression du poumon, il se présentera une sérosité sanguinolante rosée, limpide.

Parfois, le poumon est parsemé de nodules blanchâtres, arrondis, petits, de la dimension de quelques millimètres et pouvant faire penser à une atteinte miliaire tuberculeuse surtout si la cuti-réaction a donné une réponse positive, mais à l'examen histologique, on ne découvre que des lésions de nécrose banale sans tendance à la caséification et sans BK.

Les lésions nécrotiques prédominent aux bronches et frappent l'épithélium cilié (22) d'une nécrose qui peut, soit être acidophile ou basophile. Quant aux bronches lobaires, tout leur revêtement épithélial est nécrosé, la lumière bronchique est obstruée et encombrée par des débris cellulaires, ses parois sont tapissées par des membranes hyalines et les vaisseaux péribronchiques sont distendus par la congestion avec une infiltration lymphomononucléé très notable.

Reste le parenchyme pulmonaire qui présente une congestion vasculaire intense et diffuse avec épaississement modéré des cloisons alvéolaires, alvéolite oedémateuse et nombreuses membranes hyalines. En bordure de ces nappes de nécrose, on observe une inflammation faite de fibrine et de leucocytes et où dominent des cellules mononucléées parmi lesquelles se retrouvent la cellule caractéristique des pneumopathies virales. Ces cellules peuvent être encore rattachées à la paroi alvéolaire, soit être libres, nageant au milieu de l'exsudat intraalvéolaire (57). Elle est de taille relativement importante, présentant un diamètre moyen de 15 à 20 microns, de forme arrondie, avec un cytoplasme abondant, un gros noyau également arrondi ou ovalaire, de 8 à 15 microns et de nombreuses inclusions éosinophiles ou basophiles entourées de vacuoles claires. Ces inclusions respectent toujours le nucléole.

Ces inclusions de type viral posent un problème à l'histopathologiste et leur étude s'est renouvelée dernièrement grâce à la mise au point de nouvelles techniques de recherche.

Le microscope ordinaire est incapable de mettre en évidence les particules virales, celles-ci ne sont accessibles qu'au microscope électronique. Toutefois, les cellules atteintes présentent des altérations morphologiques liées à la présence du virus, en l'occurrence, les inclusions. Notons que tous les virus ne déterminent pas l'apparition d'inclusions.

Dans le cas qui nous intéresse, on notera que les inclusions peuvent être intranucléaires ou intracytoplasmiques. Les premières se rencontrent le plus fréquemment dans les infections à adénovirus. L'inclusion est arrondie - ovalaire, de structure non homogène, finement granuleuse, séparée de la membrane nucléaire par un halo très fin. C'est ainsi que Cowdry l'a décrite en 1954. Sa chromatophilie est variable suivant la maladie virale en cause, suivant le type de virus, suivant l'âge de

l'affection. Généralement, on rencontre une acidophilie. Les inclusions intracytoplasmiques fréquentes dans les affections virales sont cependant rares dans les atteintes pulmonaires, sauf, peut-être, dans les complications bronchiques des affections de la rougeole. Ce sont de très petites inclusions cytoplasmiques acidophiles ou basophiles pouvant même faire penser à des artefacts.

Les dégâts anatomo-pathologiques étant passée en revue, il faudrait encore connaître leur physiopathologie, c'est-à-dire quelles sont les relations entre le virus et son hôte (22).

Du point de vue macro-organisme, le virus n'est qu'un sous-locataire. Il va de soi qu'il ne peut y avoir infection virale que si le microbe trouve une cellule capable de l'accepter. Il pénètre donc dans l'organisme et atteint des cellules capables de lui permettre une survie et sa multiplication. Il colle d'abord à la membrane, puis la traverse (79). Il y a donc une question de spécificité de récepteur, placés à la surface de la cellule, par exemple, le virus de la poliomyélite n'infecte que des cellules d'origine humaine ou simienne. Le virus de la myxomatose ne prolifère que sur des cellules d'origine humaine - de cobaye ou de lapin. Le virus une fois pénétré dans la cellule, disparaît et perd son pouvoir infectant mais cette durée est variable car nombre de facteurs non spécifiques peuvent entrer en jeu pour lui donner à nouveau sa virulence (12).

Au premier plan se place le facteur température. On doit surtout à Lwoff (84) et ses collaborateurs, des études précises sur ce phénomène. Dans des systèmes cellulaires identiques inoculées avec un virus X, la quantité de particules virales reproduites au cours d'un seul cycle de reproduction est 230 fois moindre lorsque le virus se développe à une

température de 40° que s'il se développe à une température de 37°.

Dans le même ordre d'idée, au lieu de s'adresser à un milieu fait de cellules, on peut s'adresser à un organisme en entier. Prenons, par exemple, la souris : il est possible, chez cet animal, de modifier sa température intérieure de 1 ou 2 degrés C en la conservant pour un certain laps de temps à des températures ambiantes différentes ; à 37° ambiante, la souris a une température interne de 39° à 40° C. A plus 4° C, elle a une température interne de 35° à 37°. Le fait d'injecter un virus tuant des souris témoins maintenues à 30° de température ambiante, montre que 75 % des souris mises dans des conditions thermiques de plus 4 degrés mourront tandis que seuls 40 % de souris maintenues à 39° ou 40° du milieu ambiant subiront un sort analogue. Donc l'hyperthermie diminue la garantie de l'atteinte alors que l'hypothermie l'augmente (85). Sur le corps humain, la défense par l'hyperthermie doit être de même ordre et Lelong (79) et ses collaborateurs citent un cas très instructif à cet égard. Un enfant atteint d'adénovirose pulmonaire présente une température de 40° 5 à l'admission. Ce malade est hiberné et sa température chute à 37°. Quarante-huit heures après cette chute, l'organisme ne se défend plus et l'enfant meurt. Donc, dans les cas d'atteinte de maladie à virus, l'hypothermie joue un rôle aggravant.

De même, Tyrell (152), faisant des recherches sur le virus du coryza, a montré que l'effet cytopathologique apparaissait dans les cultures aux environs de 33° alors qu'aucune lésion n'est visible à 36°.

Un deuxième facteur non spécifique est l'influence du pH. Vogt (155) et ses collaborateurs démontrent que les souches de virus en l'occurrence celles de la poliomyélite se développent d'une façon maximale en-dessous d'un pH 6,8. Mandel (86), dans un même ordre d'idées, démontre qu'au-dessous d'un seuil à pH très bas, il peut y avoir réactivation d'un virus déjà neutralisé.

On ripostera, en disant que des pH aussi bas sont à la limite de pH dit physiologique et compatible avec la vie. Mais remarquons que dans le cas des inflammations, les pH des zones inflammatoires peuvent atteindre 6,5 et moins, ce qui prouve que la réaction inflammatoire agit sur la multiplication virale (12).

L'influence des cortico-stéroïdes a également été évoquée et à juste titre d'ailleurs, puisque la cortisone diminuant l'action inflammatoire, rejoint indirectement l'action du pH et partant l'action sur la différenciation cellulaire.

Revenons au virus, qui, une fois pénétré dans la cellule, a disparu comme nous l'avons signalé, mais va commencer sa phase de multiplication. Un schéma résumera beaucoup mieux l'attaque de la cellule par le virus "un bon croquis en dit plus qu'un long rapport" (Napoléon).

Phase 1

Le virus vient au contact de la cellule qui l'absorbe (121).

Phase 2

L'enveloppe protéique du virus est métabolisée par les enzymes de la cellule, l'acide nucléique reste seul intact.

Phase 3

L'acide nucléique du virus informe l'acide nucléique du noyau cellulaire ; la cellule va alors produire des acides aminés qui vont en s'unissant à l'acide nucléique viral répliqué

former de nouvelles particules virales, lesquelles vont détruire la cellule.

Phase 4

Les nouvelles particules virales quittent la cellule et vont infecter des nouvelles cellules de l'hôte.

L'infection virale va susciter la formation d'un A.R.N. messager, qui va enclencher des cellules fabriquant les anticorps spécifiques contre l'infection virale.

Cependant, le délai d'apparition d'anticorps est variable suivant le virus incriminé, suivant la résistance de l'organisme au cours de sa première rencontre avec le virus, suivant l'âge du sujet. L'anticorps antiviral apparaît généralement après l'âge de 14 ans. De même, les commutants antigéniques entre divers virus d'une même famille peuvent poser un problème ; c'est-à-dire, que chaque individu va rencontrer au courant des premières années de sa vie des virus nombreux, variés, qui pourront ou non développer une maladie dans son organisme. Il fabr
queracontre ces germes des anticorps qui pourront être développés soit contre un virus bien spécifique, soit contre une famille de virus donnant alors des anticorps de groupe.

Notons également et en particulier dans le cas des virus respiratoires, que la présence d'anticorps circulants n'empêche pas une deuxième agression de l'organisme, par un virus de la même famille, mais un de même type, pouvant ainsi reproduire exactement la même maladie dans le même organisme.

La virulence du microbe est également en cause. Mais comment définir la virulence ? Elle n'est que relative, elle dépend de l'hôte réceptif des conditions climatiques, du terrain !! On ne peut la standardiser. Il y a trop de paramètres variables à considérer. Les quelques facteurs que nous avons considérés ne sont que les premiers pas de nos connaissances - notons qu'il faudrait entamer tout un chapitre traitant des radiations, des facteurs alimentaires, des facteurs vitaminiques, des surinfections microbiennes aiguës ou chroniques, pour tirer des conclusions justes de la physiopathologie de l'agression virale vis-à-vis de la cellule.

Enfin, pour clore, signalons qu'il existe un équilibre entre cellule et agresseur . La cellule infectée se défend en formant une substance inhibée capable de limiter l'infection. Cette substance, appelée interféron, fera l'étude d'un chapitre spécial.

V - EPIDEMIOLOGIE

L'étude épidémiologique s'est tout d'abord adressée aux grandes pandémies grippales. Elle a dû se faire avec le matériel alors insuffisant qui était à sa portée. On a, alors, pu parler de la grippe espagnole durant la guerre de 1914-1918. Puis, on a parlé de "typhus historique" qui fit 335.000 morts entre 1914-1919, de la fièvre de Wolhynie, de celle des tranchées observée par His et Werner sur les troupes combatantes en 1915 (68). C'est-à-dire, que les observateurs ont d'abord travaillé sur des infections qui touchaient une grande région, puis un pays, puis une ville. Plus récemment, une étude épidémiologique sur les bronchopneumonies de l'enfant a été faite par Chin-Hsien à Pékin (24), lors de l'épidémie due à des adénovirus en 1958 et qui causa un pourcentage de 15,5 % de décès chez des enfants âgés de 6 mois à 2 ans, pour une période allant d'octobre 1958 à février 1959. Actuellement, les techniques employées pour l'enquête épidémiologique des maladies des voies respiratoires a fait de grands progrès. On peut citer, par exemple, l'enquête de morbidité qui s'applique aux hôpitaux de grands centres, ou celle qui s'applique à une collectivité : pensionnaires dans des écoles, ou d'orphelinats, les casernes. Les américains sont même allés plus loin, ils ont suivi dans une même ville un certain nombre de familles et ce parmi les couches sociales les plus aisées. A Cleveland, 25 mille malades ont été systématiquement examinés en cas d'infection des voies respiratoires, en insistant surtout sur les jeunes enfants de ces familles (34).

L'association : signes cliniques et recherche au laboratoire s'est petit à petit répandue et a permis de retrouver en Europe ou en

Asie des agents primitivement connus aux USA. Notons, cependant, que le diagnostic par isolement du virus ou par épreuves sérologiques ne réussit pas toujours car les prélèvements correctement effectués, les techniques de laboratoires compétents, les examens complémentaires, ne peuvent pas se pratiquer partout et ne donnent pas forcément des résultats positifs. C'est pourquoi, un certain nombre de pays ont renoncé momentanément d'exiger la déclaration obligatoire de certaines viroses.

L'étude épidémiologique se heurte également à un autre problème, car les comparaisons entre les signes d'une maladie et les résultats de laboratoire la concernant montrent qu'il peut y avoir une grande différence. C'est ainsi, que certains entéro-virus peuvent donner lieu à des manifestations respiratoires et à l'inverse, des virus dit respiratoires, peuvent donner des manifestations digestives.

L'étude épidémique des virus met en relief tout d'abord l'évolution saisonnière. Cependant, il faut noter que chaque type viral possède son mois "favorable" : juillet pour le virus de coxsackie (Sacrez et coll. - Tableau 3 (132)), août pour le virus ECHO 9 (Sabin et coll. - tableau 1) (131), juillet pour les adénovirus (Kaji et coll. tableau 2). Cette périodicité dans le temps est moindre pour les virus respiratoires. Certes, les épidémies grippales ont une nette tendance à être prédominantes dans une période automno-hivernale, mais d'autres virus peuvent être à l'origine d'épidémie durant tout le cours de l'année (Tableau 2 (23)). Considérant l'âge du sujet atteint, on a pu, dans des conditions sociales défavorables, trouver le virus dans les selles de nourrissons, dès les premiers mois de la vie (Moscovici (104)) et chez les nouveau-nés dès le 4° jour (Sabin (131)). Si les conditions de vie, au point de vue sanitaire et social s'améliorent, il y a forcément des contacts immunisants, moins fréquents et partant des risques d'épidémies plus grandes. Donc, l'âge de

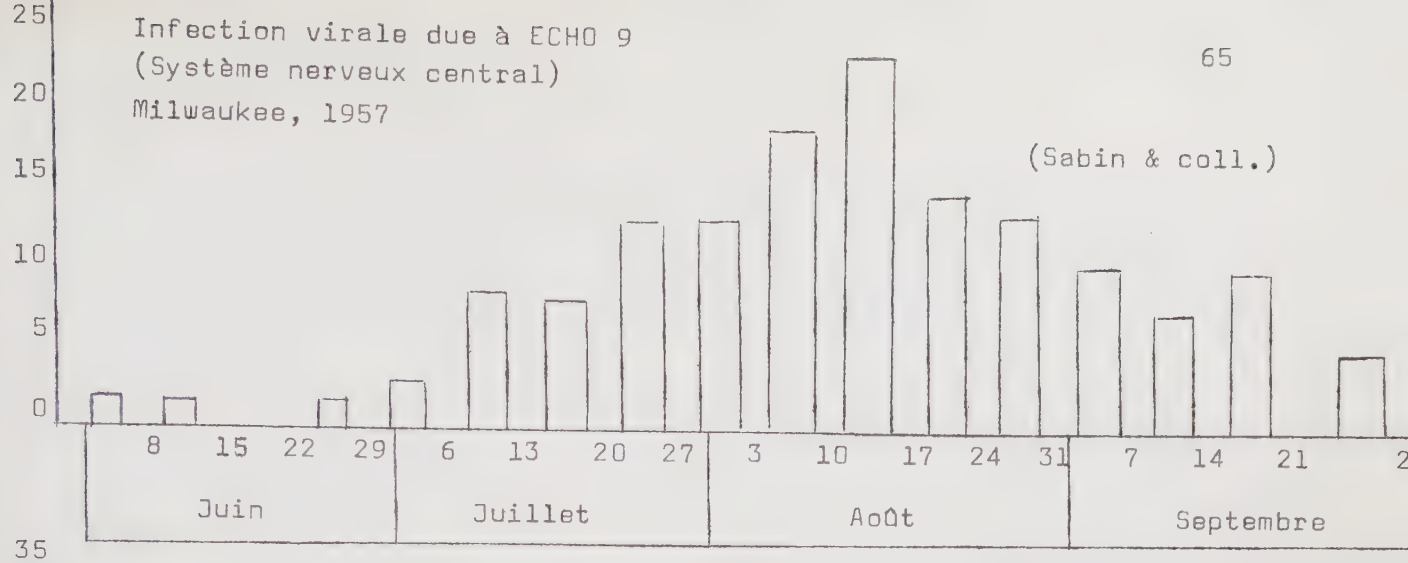
morbidité maximale est fonction de l'immunité acquise par contact antérieur avec le virus.

L'étude de l'épidémiologie expérimentale des affections virales respiratoires, a été poussé à l'extrême en Angleterre ces dernières années en ce sens que les analyses, prélèvements, etc... ont été faits sur des volontaires humains. Pour ces expériences, les chercheurs ont utilisé des virus de type rhinovirus, coxsakie A 21, entérovirus à localisation pulmonaire qu'ils ont introduits dans les fosses nasales des sujets cobayes. Les résultats ont été décevants (151), car parmi les personnes en contact avec un porteur de germes un petit nombre seulement contracte un rhume. Les sécrétions pharyngées sont moins contaminentes et la salive ne l'est pas du tout. Cependant, les sécrétions nasales constituent le matériel le plus infectieux. On admet que la contagion se fait par des gouttelettes véhiculées par l'air. Noble et ses collaborateurs ont analysé des échantillons d'air qu'ils ont prélevés dans des salles d'hôpitaux et ont pu prouver que les corpuscules infectieux étaient d'une taille de 2 à 20 microns. Cependant, les gouttelettes sont d'une survie plus longue, de plus, leur volume leur permet de rester en formation homogène pendant 20 minutes et c'est cette durée qui conditionne le pouvoir infectieux. Les particules virales déposées sur la peau, les vêtements pourraient être des agents véhiculant des virus respiratoires. Cette position est jusqu'alors encore contestée (56).

Les conditions atmosphériques peuvent également jouer un rôle et les chercheurs ont pensé au degré hygrométrique de l'air ambiant, au vent, au brouillard, êtres qui pourraient jouer un rôle dans les affections respiratoires. Lidwell et ses collaborateurs ont testé neuf paramètres météorologiques en parallèle avec l'apparition d'affections virales et ce avec le concours de machines électroniques. Ilsn'en ont

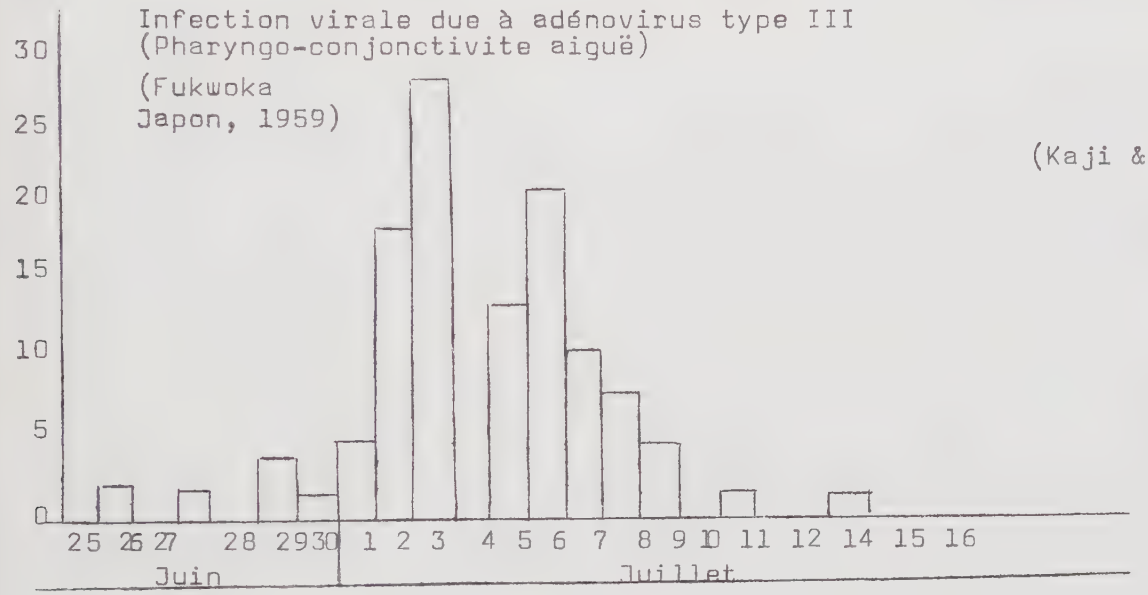
Infection virale due à ECHO 9
(Système nerveux central)
Milwaukee, 1957

(Sabin & coll.)



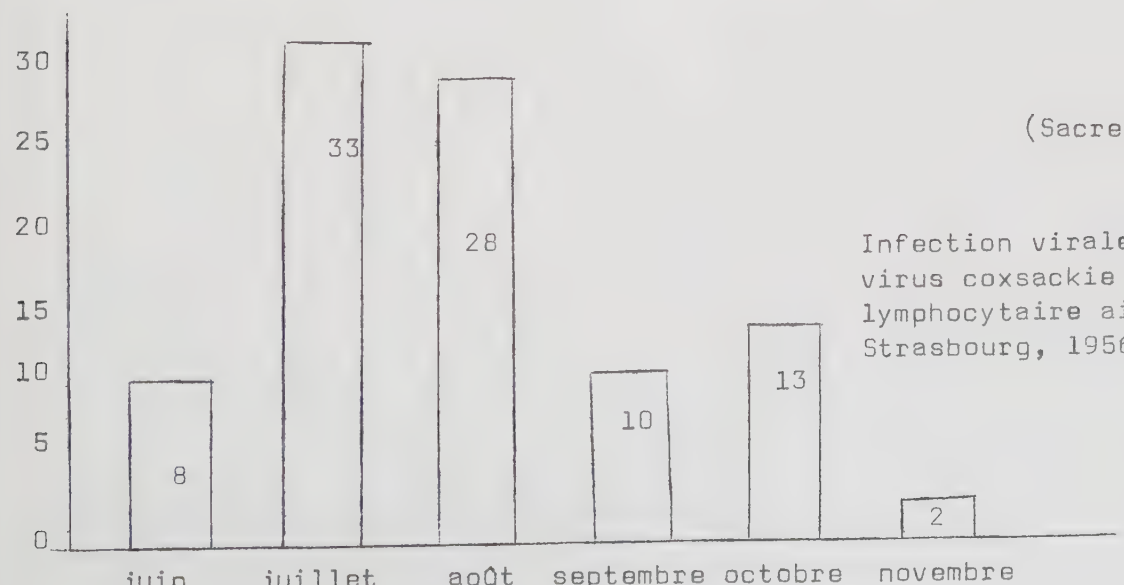
Infection virale due à adénovirus type III
(Pharyngo-conjonctivite aiguë)
(Fukwoka
Japon, 1959)

(Kaji & Coll.)



(Sacrez & Coll.)

Infection virale due à
virus coxsackie B (Méningite
lymphocytaire aiguë),
Strasbourg, 1956.



NB : En abscisses : Nombre de cas. - En ordonnées : La période.

conclu qu'une chose : il peut y avoir corrélation entre une affection bronchopulmonaire virale et le milieu ambiant s'il y a abaissement de la température au cours des 2 à 4 jours qui précèdent l'éclosion de l'affection.

Les résultats des recherches épidémiologiques restent par conséquent modestes.

Ainsi, l'étude des virus respiratoires nécessitent toujours une collaboration permanente du clinicien et du virologue. Le premier fournit un tableau clinique complet, le deuxième une étiologie précise par des examens systématiques pour apprécier avec certitude l'extension de l'épidémie.

Comme le disait, il n'y a pas tellement longtemps, le Professeur P. Lépine : "Il faut une confrontation vigoureuse des données cliniques et biologiques, seules susceptibles de préciser le rôle pathogène des virus mis en évidence" (74).

TROISIEME PARTIE

LES THERAPEUTIQUES ANTI-VIRALES

Il nous reste à envisager plus particulièrement dans ce chapitre les recherches en cours dans le domaine de l'infection et de la chimiothérapie antivirale. Pour assurer la prophylaxie et le traitement des maladies virales, trois méthodes peuvent être employées. La première est l'immunisation, la deuxième encore toute récente et que nous verrons par la suite est une chimiothérapie utilisant des substances virulicides, la troisième a pour principe d'augmenter la résistance de l'hôte en utilisant une protéine naturelle, découverte en 1957, par Isaacs et Lindemann, et appelée par eux : interféron.

o

I-- L'INTERFERON

Cette substance fut découverte à la suite d'études du phénomène connu sous le nom d'interférence virale ; ce phénomène veut dire : qu'un virus ou qu'une souche de virus qui sont l'hôte de cellules ou de culture de tissus n'ont plus le même pouvoir pathogène ou infectant d'un autre virus ou d'une autre souche, c'est-à-dire qu'ils interfèrent, tout comme en physique ondulatoire, où la superposition de deux mouvements vibratoires se gênent mutuellement. Stuart-Harris et Dickinson (144) font observer que le premier exemple de ce phénomène qui ait été observé dans

le passé est sans doute celui de Jenner en 1804. Rappelons-nous que dans ses observations, Jenner note que la vaccine réagit mal sur la peau de cette trayeuse de vaches qu'il avait observée. Pourquoi ? parce que cette peau avait déjà été le siège d'une infection herpétique.

Beaucoup plus tard, vers les années 1930, divers chercheurs ont observé que la présence de certaines souches de virus protégeaient contre d'autres infections. C'est ainsi que les travaux d'Isaacs lui ont été inspirés par le fait qu'un virus grippal inactif peut rentrer en concurrence avec un autre virus en culture tissulaire. Cet auteur a montré que la protection cellulaire était obtenue du fait de la formation par la culture infectée par un premier virus, d'une substance de nature protéique, ce qui a donné le nom d'interféron.

Il s'agit donc d'un mécanisme protecteur, mais il est entièrement différent de la réaction immunologique classique d'un anticorps avec un antigène. L'interféron empêche la multiplication du virus à l'intérieur de la cellule. On admet que cette action se produit très tôt dans le cours du cycle intracellulaire. L'interféron est produit dans des conditions très diverses, tantôt sous l'influence d'un virus infectieux, tantôt par un virus plus ou moins inactivé par la chaleur ou par une radiation ultraviolette par exemple.

Les propriétés de l'interféron

L'interféron est produit par la cellule hôte et non par le virus. Il se montre capable de protéger les cultures cellulaires contre des virus très divers : Arbovirus - myxovirus - entérovirus - adénovirus et ceci quelque fut le virus inducteur de production d'interféron. Comme nous venons de le dire, l'action productrice "d'un interféron" et non pas de l'interféron, limite les possibilité d'utilisation en thérapeutique (2).

Difficile à purifier, l'interféron est une protéine à faible poids moléculaire. Une préparation hautement purifiée et tirée de cellules d'embryon de poulets infectés par le virus grippal A a été analysés. Il s'agit d'une protéine basique d'un poids moléculaire situé entre 20 et 30.000. De même que toutes les protéines, l'interféron est inhibé par toutes les enzymes protéolytiques, telles que la trypsine. Il est relativement thermostable et supporte les variations relativement importantes de pH. Il ne possède aucune activité de destruction cellulaire, n'influe pas sur la reproduction cellulaire.
D'après Mc Kenzie (Canad. Med. Assoc. J., 31 juillet 1965, 93, 204).
Certains auteurs pensent que les substances possèdent une activité du type interféron peuvent être produites par des cellules qui sont la cible principale d'une affection virale et qu'elles sont mises en réserve dans des organes comme la rate pour être ensuite libérées dans le courant sanguin au moment d'une nouvelle infection à virus. On a pu constater qu'on pouvait obtenir à partir d'extraits de rate humaine une substance hautement concentrée, sans doute une glucoprotéine et qui peut inhiber le virus de la vaccine chez le lapin.

L'interféron est inhibé par différentes substances, principalement par les stéroïdes. De Maeyer et De Maeyer (28) ont prouvé que la production d'interféron était réduite dans les cultures tissulaires par adjonction de stéroïdes (cortisol au 11 béta 17 alpha 21 trilydroxy-4-pregnève 3, 20 dions).

L'interféron semble constituer avec les cellules un complexe très stable où il ne peut être éliminé par lavage ou rupture de la cellule. Il ne semble pas que son action s'exerce à la surface cellulaire, car il ne modifie apparemment pas les récepteurs et reste capable

d'empêcher la multiplication du virus après que des particules matures se soient formées à l'intérieur de la cellule.

La preuve définitive de la présence d'interféron dans les infections virales de l'homme a été apportée par Wheloock et Sibley de Cleveland qui l'ont isolé dans le sérum de trois malades pris sur un groupe de 51 cas cliniquement et manifestement atteint d'affection virale. La plupart des sujets positifs étaient atteints d'une maladie aiguë des voies respiratoires et la présence de l'interféron a été mise en évidence par effet protecteur contre des doses d'épreuve de virus inoculés à des cultures de tissu. La trypsinisation a éliminé cette protection. L'interféron n'était présent que pendant les neuf premiers jours de la maladie et disparaissant par la suite. Fait intéressant, les malades souffrant d'infection bactérienne présentaient un sérum exempt de substance analogue (156). Les auteurs émettent l'hypothèse non confirmée que la découverte de l'interféron chez un sujet atteint de maladie inconnue peut créer une forte présomption d'infection virale.

Intérêt clinique de l'interféron

De grands espoirs ont été fondés au début de la découverte de la substance dans le traitement des maladies à virus, mais l'optimisme initial s'est vite et beaucoup refroidi. Il existe en effet cinq inconvénients à l'emploi de l'interféron:

1) la substance doit être administrée dès les premiers stades de l'affection, c'est-à-dire avant que les lésions cellulaires ne soient constituées.
2) la concentration du produit pour entrer en contact avec le milieu cellulaire doit atteindre un taux élevé et partant, ce taux sera dangereux pour l'organisme.

3) la grande spécificité de l'interféron provenant de la cellule et non du virus interdit d'utiliser des produits d'origine animale.
4) le fait que l'interféron est un produit de composition protéique pose un problème d'antigénicité ... Objection théorique certes ! mais objection tout de même. Son emploi répété pourrait faire survenir des réactions alarmantes.
5) il existe une relation quantitative entre dose d'interféron et dose de virus que la clinique actuelle ne nous permet pas de préciser.

Le Medical Research Council de Grande-Bretagne (127) a fait des essais sur l'homme qui ont montré que lorsque l'interféron est injecté par voie intra-veineuse, 24 heures avant une primo-vaccination, il empêche la prise de la vaccination chez 50 % des sujets. Des résultats décevants ont également été signalés dans des tentatives de protection de volontaires contre des rhumes provoqués par des virus des voies respiratoires (4). L'interféron était administré sous forme de gouttes ou de pulvérisation nasale au service de recherches sur le rhume banal à Salisbury, et l'on s'efforçait ensuite de provoquer une infection par un virus paragrippal, un virus coxsackie ou un rhinovirus. Ni les constatations chimiques, ni les épreuves de laboratoire n'ont fait apparaître une protection appréciable chez les sujets qui avaient reçu de l'interféron avant, pendant ou après l'application de la dose d'épreuve de virus. Il semblerait que l'épithélium nasal élimine rapidement tout ce qu'on dépose à sa surface et que l'interféron n'ait pas réussi à atteindre les cellules exposées au virus. L'administration d'interféron par injection permettrait de surmonter cette difficulté mais il faudrait des doses considérables qui dépassent actuellement les possibilités de production.

Nous terminerons ce paragraphe en nous résumant : l'interféron, certes, présente un intérêt dans la défense de l'organisme

contre l'agression virale et il n'est pas interdit d'espérer qu'il pourra un jour jouer un rôle utile en thérapeutique.

II - LES PROBLEMES DE CHIMIOTHERAPIE ANTIVIRALE

(72, 73, 39, 117, 146, 5, 6)

Avec la chimie, nous abordons dans la lutte contre le virus un domaine aux possibilités illimitées, bien que les résultats obtenus jusqu'ici soient plus que modestes.

Les méthodes de recherche en chimiothérapie nous offrent une voie inverse de celles qui sont suivies dans les cas des méthodes biologiques. Lorsqu'on fait un vaccin, c'est qu'on a choisi l'objectif c'est-à-dire le virus et on y adapte les moyens dont on dispose. Dans le cas de la chimiothérapie, on construit d'abord l'arme, c'est-à-dire le médicament, puis on cherche l'objectif ; c'est pourquoi il est nécessaire pour chaque corps synthétisé de disposer de méthodes permettant de la tester et de ne retenir que les produits intéressants. Ici encore, les cultures cellulaires nous donnent les moyens de choix. La cellule isolée in vitro au métabolisme perturbé, privée des moyens de défense de l'organisme auquel elle appartient, manifeste une sensibilité plus grande aux agressions des agents extérieurs, ce qui en fait un réactif commode et sensible.

On essaie ainsi les produits nouveaux selon des batteries de tests in vitro réunissant au gré de l'opérateur des virus à A.D.N. ou à A.R.N., des gros ou des petits virus, des virus à affinité neurotrope, dermotrope ou respiratoires. On pourra ainsi ne retenir que les produits actifs et dans un deuxième temps passer aux essais sur l'animal pour en contrôler l'efficacité et la toxicité.

Il va de soi que ce n'est pas le hasard qui oriente les recherches et guide les essais. Un certain nombre de voies nous sont tracées.

A - Tout d'abord les enzymes

Les systèmes enzymatiques qui interviennent dans la synthèse des acides nucléiques sont nombreux, de plus, un certain nombre d'enzymes ont une action directe sur ces mêmes acides, c'est ainsi que l'adjonction de ribonucléose à une culture de polivirus arrête ou supprime la multiplication de ce virus.
Dans la nature, nombre de substances ont été trouvées, qui, par voie enzymatique montrent in vitro une action virulicide. Ces substances ont été tirées de crustacés et mollusques, d'huitres ou de moules, de sucs végétaux tels le latex d'hévéa qui sont capables d'empêcher la multiplication d'un certain nombre de virus. Cependant, leur administration in vivo ne confirme pas les extraits in vitro, les quantités d'enzymes actives étant trop faibles ou ne parvenant pas à être métabolisées pour atteindre les cellules qui sont le siège de la multiplication virale. Il faudrait augmenter les doses, mais on arrive alors à donner des posologies qui sont presque toxiques, thérapeutique par conséquent inapplicable à l'homme. Jusqu'ici les méthodes enzymatiques ont échouées.

B - Les agents alkylants

Ce sont là des corps qui réagissent violemment avec l'eau ou des molécules organiques ; ils bloquent la glycolise et l'activité mitotique. Mais ce sont des corps très cytotoxiques. L'ypérite, bien connue pour son action néfaste sur le tractus respiratoire, en fait partie. Les moutardes azotées également. Aujourd'hui, le trichloro-

éthylamine est employé pour son action anticancérigène et antileucémique et l'emporte sur la fonction antivirale.
Dans ce domaine strict des maladies à virus, le bilan est encore négatif.

C - Les antimétabolites

Ces substances sont celles que nous connaissons actuellement pour être douées de l'activité la plus intéressante dans la recherche antivirale.

Leur façon d'agir est en somme un leurre car leur principe d'action est de fournir à la cellule au moment de la duplication de l'acide nucléique un analogue soit un isomère optique, soit un analogue de substitution, des matériaux entrant dans la synthèse de l'acide nucléique. Le fait de fournir cet "ersatz" induit la cellule en erreur et lui fait fabriquer un produit imparfait ou inactif.

Mais ici aussi l'analogie entre le mécanisme de la replication virale et la multiplication de la cellule cancéreuse conduit à la préparation de substances dont l'activité se montre hautement précieuse pour le cancérologue mais moins pour le virologue.

Les tentatives de synthèse de ces produits antiviraux ont porté tout d'abord sur des analogues : soit bases puriques : adénine-guanidine, soit des bases pyrimidiques : uracile et cytosine.

Ainsi est né le 5-iodo-desoxyuridine ou I.U.D.R. qui présente une action très nette sur la multiplication du virus herpétique. Mais sa toxicité ne lui permet pas d'être employé par voie parentérale et son usage est limité à des applications cutanées ou cornéennes.

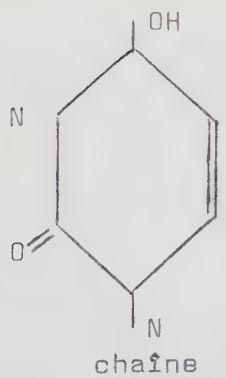
On sait que les bases puriques et que les bases pyrimidiques sont reliées entre elles par des esters phosphoriques et un pentose : le ribose qui entre dans la composition de l'A.R.N. Or, en 1951, Bergmann et Fenay découvraient lors d'études faites sur des éponges de la mer des Caraïbes, les mêmes bases puriques et pyrimidiques, mais reliées par un pentose différent : l'arabinose, qui est habituellement végétale. De là, l'idée de Todd, Hunter, Fox, de fabriquer un isomère, où l'arabinose serait substituée au ribose.

De là est née la famille des arabinosides, dont l'intérêt a été mis en évidence par Underwood qui a montré que la cytosine-arabinoside pouvait bloquer la synthèse de l'A.D.N.

Par la suite sont nées pyrimidines arabinosides à noyau pyrimidine ; uracile-arabinoside, cytosine arabinoside, thymine arabinoside et les purines arabinosides : adénine arabinoside, guanidine-arabinosides.

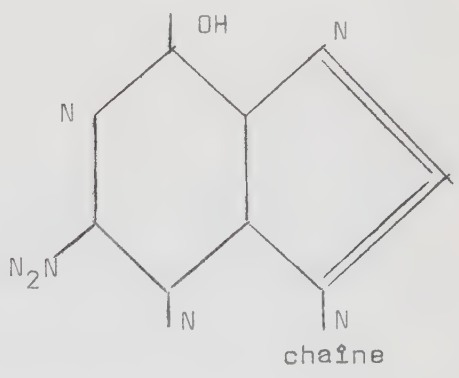
Thioguanine arabinoside - mercaptopurine arabinoside, etc ...

Noyau pyrimidine



chaîne

Noyau purine



chaîne

Tableau emprunté à De Ruder - Privat de Garilhe (31)

Ces corps présentent une action remarquable sur les virus A.D.N., mais aucun n'agit sur les virus A.R.N.

Actuellement, on étudie ces corps simultanément dans plusieurs laboratoires pour chercher leur toxicité, leur mode d'emploi, leur activité antimitotique, leurs effets tératogènes, et il n'est pas impossible qu'un jour ils puissent être employés dans la lutte des virus A.D.N.

D - Les inhibiteurs de la synthèse des acides nucléiques autres que les antimétabolites

Il s'agit de corps qui, à l'inverse des antimétabolites, qui, eux, interviennent en s'incorporant comme un succédané dans la synthèse des acides nucléiques, agiront en cherchant à rompre le cycle de synthèse à un point ou l'autre de ses stades.

Parmi ces corps qui sont groupés de façon assez hétéroclite, il nous faut citer le 2-alpha-hydroxybenzyl-benzimidazole ou H.B.B. commercialisé sous le nom d'Amantadine et actif contre les virus 4 ARN et la xénalamine qui a été retenue pour le traitement de l'herpès et de la grippe (Magrassi et coll., 1961).

Les corps dérivés de produits ayant fait preuve d'une activité antibactérienne

Leur mode d'action est varié, ils empêchent le virus de pénétrer dans la cellule, ils arrêtent la synthèse des virions dans la cellule, ils empêchent la cellule d'éclater pour libérer ses virions.

Trois produits sont à retenir dans cette série :

a) Le G.812, synthétisé par A.Girard qui montre une action freinatrice

sur le virus de la poliomyélite.

b) l'uréthane, qui a une certaine action virustatique dans les cas de grippe.

c) le marboran (N-Methylisaline-B-thiosennicarbazone) qui a fait preuve d'une action remarquable contre les virus de la variole et de la vaccine. Sur des essais pratiqués à Madras, sur plus de cinq mille cas, ce produit a permis d'enrayer pendant la période d'incubation, chez des sujets certainement contaminés, l'éclosion de la maladie. C'est le seul produit de tous les composés antiviraux qui soit actuellement employé avec succès par voie interne.

Ces maigres résultats obtenus jusqu'alors, l'apparition rapide de mutants viraux chimiorésistants, atténuent singulièrement la portée pratique des succès obtenus. Mais notre connaissance des virus est tellement récente, son évolution a été si rapide, son champ de recherche est tellement vaste et inexploré, que nul ne peut prévoir le progrès que l'on est en droit d'attendre de la thérapeutique et de ses conséquences.

III - L'ANTIBIOTHERAPIE

(79, 73, 117)

Elle s'adresse plutôt au groupe des "Bedsonia", ceux des myagawanella et des rickettsia ainsi qu'au mycoplasme. Il est vrai que ces germes sont sensibles aux antibiotiques du fait de la constitution voisine de celle de la cellule bactérienne.

Le groupe des tétracyclines est le plus efficace. La chloromycétine - la spiramycine sont un peu moins actives.

En 1965, Fourrier et Bombart (44) ont fait une étude des bronchopneumopathies avec l'ampicilline ; cette dernière améliore les signes cliniques assez rapidement et plus tardivement les signes radiologiques, car elle empêche la surinfection. De rares antibiotiques, comme l'Hélénine, le Statolon, la Noforméine ont vraisemblablement fait preuve d'une certaine activité antivirale mais le silence s'est fait sur eux et il ne semble pas qu'ils aient répondus aux espoirs fondés.

De sorte qu'au total, à l'heure actuelle, aucun antibiotique s'est imposé dans la lutte contre les virus vrais. Mais les recherches se poursuivent et rien ne permet d'éliminer a priori, l'intervention d'un antibiotique dans la lutte antivirale.

QUATRIEME PARTIE

APERÇU PRATIQUE

I - CONDUITE A TENIR DANS LE TRAITEMENT DES BRONCHOPNEUMOPATHIES VIRALES CHEZ L'ENFANT

Devant le tableau tellement varié de tous les aspects cliniques que peuvent adopter les bronchopathies virales, partant de la simple image radiologique, pathologique, accompagnée de température et allant jusqu'à la forme fulminante mortelle en 24 heures ou 48 heures, dans le cas de bronchopneumopathies aiguës dyspnéisantes, toutes les attitudes thérapeutiques sont possibles depuis la simple expectative jusqu'à l'intervention de la trachéotomie.

Nous prendrons comme description-type la bronchopneumopathie suffocante qui présente le plus d'analogie avec les pneumonies infectieuses et tenterons de schématiser le traitement en 8 points.

1 - l'enfant se présente cyanosé, avec polypnée, il faudra donc lutter tout d'abord contre cette dyspnée. L'oxygénothérapie est le moyen de choix. L'oxygénothérapie à la tente munie d'un système humidifiant et réfrigérant est indispensable dès que la dyspnée est un peu sévère, avec cyanose. L'oxygénothérapie sera d'abord continue puis intermittente, selon la tolérance. Le débit sous tente peut être de 12 à 15 litres minute, avec 50 à 60 % d'air (13).

Lorsque la dyspnée s'aggrave, et que l'oxygénothérapie constante ne lève pas le masque de cyanose, l'intubation trachéale peut s'imposer. Elle diminue l'espace mort, permet une toilette bronchique plus complète, débarrassant les voies aériennes dessécrétions épaisses les obstruant (61).

2 - L'enfant présente souvent une défaillance cardiaque - même si elle n'existe pas, il faudra presque systématiquement prescrire de la digitaline (1 à 6 gouttes par jour, selon l'âge) ou de l'héptaminol.

3 - Le petit malade est agité et présente des alternances d'abattement et de crises convulsives ; la médication sédative pourra être du gardénal (0,02 g. à 0,04 g) - la teinture de belladone, le phénergan. Certains auteurs préconisent la chlorpromazine (13). Elle fait actuellement l'objet de nombreuses études. Elle semble allier une action nette sur la dyspnée. On peut l'administrer par voie perlingale (2 mg par kg de poids et en 24 h.), par voie intra-musculaire mais alors il ne faut pas la mélanger aux antibiotiques sous peine de voir se former des escarres. D'une façon générale, l'utilisation du produit mérite une attention spéciale, car il peut se produire des troubles de déglutition, un ballonnement abdominal, une hypotension, En somme, la chlorpromazine ne devra être administrée que dans des cas gravissimes.

4 - Il faudra alors penser à l'identification du germe (figuré ou non figuré (66). Une aspiration des sécrétions bronchiques, un écouvillonage du pharynx, un prélèvement de sang, afin d'obtenir un sérum précoce qui sera un point de départ pour l'identification du germe ou le titrage des anticorps qui pourront se comparer à un deuxième prélèvement qui sera pratiqué dans les jours suivants.

5 - Le praticien devant le tableau clinique de l'enfant pourra alors prescrire un traitement antibiotique. Deux éventualités sont possibles :

ou la bronchopneumopathie relève d'une infection à élément figuré et l'antibiothérapie agira de façon maximum ; ou elle est le fait d'une atteinte virale pure et elle pourra empêcher une surinfection toujours possible du fait de la diminution de la résistance de l'organisme. Les antibiotiques les plus souvent employés seront l'auréomycine (chlortétracycline), la terramycine (oxytetracycline). La tétracycline - la sanclomycine. On pourra également se servir du chloramphénicol à raison de 1 g 50 par jour, de la spiramycine (Rovamycine). Il va de soi que les levures ou les bacilles lactiques seront associés pour prévenir les perturbations de la flore intestinale. Le traitement sera poursuivi jusqu'au retour à la normale de la température et l'amélioration sensible des signes cliniques. L'amélioration est surtout sensible dans les pneumopathies dues aux bedsonia (30, 160).

6 - Dans les formes graves, toutes les fractions protéiques sont changées et le taux de changement peut servir d'indice de gravité au cours de l'affection (133).
Sacrez et collaborateurs considèrent que la baisse des alpha globulines est un mauvais élément de pronostic - les mêmes conclusions ont été amenées par Lipinska-Piotrowska (80) qui fait une étude comparative sur deux groupes de trente nourrissons et Mitrofanova (96) (Moscou) qui tire les mêmes conclusions. Donc, dans les formes graves, on pourra rajouter aux traitements classiques des gamma-globulines à la dose de 0,4 à 0,5 ml par kg de poids ; les études statistiques effectuées à ce sujet ont montré une nette amélioration chez des nourrissons traités par gamma-globulines que chez ceux qui servaient de témoins.

7 - Le problème des corticoïdes a également été envisagé. Ils risquent de favoriser une dissémination virale et ont-ils vraiment une action sur la symptomatologie fonctionnelle ? Il est difficile de répondre d'une façon formelle. Pour Fandre (42), ils auraient plutôt une action

favorable. Pasquale (116) qui pratique systématiquement sur 173 enfants atteints de pneumopathies virales aiguës une corticothérapie à doses moyennes, exclut l'action proinfectieuse et observe surtout une action favorable sur les spasmes bronchiaux et la composante exsudative de la maladie.

8 - Le traitement hygiéno-diététique est également important. Il faudra éviter de remuer intempestivement l'enfant. La position demi-assise sera la meilleure - l'alimentation se fera selon son appétit (Intérêt chez le nourrisson du lait de femme). L'hydratation est à surveiller de très près - la voie buccale est habituellement suffisante mais dans les formes à dyspnée très sévère, on peut utiliser pendant quelques jours les perfusions veineuses, en cherchant à éviter toutes les surcharges liquidiennes et salines et en reprenant dès que possible l'alimentation orale. La rééquilibration métabolique pourra se faire par perfusion pour assurer les besoins énergétiques et hydriques et pourra servir de véhicules pour la thérapeutique. On pourra, selon le cas, employer du sérum physiologique, glucosé ou bicarbonaté, à condition que la ration hydrique reste aux environs de 160 g. par kilogr. de poids et par jour au cours de la première année.

La thérapeutique adjuvante sera faite d'antitussifs à action centrale ou d'action périphérique. L'asthénie sera combattue par des médications toniques : calcium - acide phosphorique - vitamine C.

II - LA PROPHYLAXIE

(15, 52)

La vaccination permet théoriquement de protéger contre l'apparition de pneumopathies virales. Cependant, l'obligation de disposer d'un vaccin préparé à partir de chacun des nombreux virus possibles, restreint l'application pratique de la méthode.

La vaccination antigrippale est toutefois entrée dans la pratique. De technique facile, elle entraîne une immunité jusqu'à dix mois, mais ne protège pas de façon absolue.

Le vaccin polyvalent de l'Institut Pasteur est préparé à partir de souches A1 - A2 - B, du virus grippal. Signalons, cependant, que les propriétés antigéniques des virus peuvent varier d'une épidémie à l'autre (148).

De plus, il faut signaler que ce type de vaccin ne peut être stocké. Ce n'est donc pas un moyen de prophylaxie sociale - La faible quantité de vaccin préparée à l'occasion de chaque épidémie est vite utilisée et est distribuée au personnel médical en priorité.

Une méthode prophylactique valable de la grippe reste donc encore à découvrir.

CONCLUSION

Dans cette thèse, nous avons essayé de faire une synthèse des connaissances actuelles concernant les affections bronchopulmonaires chez l'enfant et tout particulièrement celles dues à des germes non figurés dont le taux est si élevé en pédiatrie.

Un rappel succinct et une répartition des différents groupes de virus selon leurs critères physiques, biologiques, chimiques, et leur mode d'agression cellulaire a d'abord été effectué pour appuyer l'exposé de nos connaissances thérapeutiques.

L'étude épidémiologique, depuis les grandes pandémies jusqu'aux épidémies de petite importance, constatées dans les collectivités ou provoquées chez des volontaires nous a permis de faire un rappel schématique de la forme type de l'affection broncho-pulmonaire virale chez l'enfant et de ses formes cliniques, associant à ces descriptionsles examens complémentaires tant radiologiques, immunologiques et virologiques qui s'y rapportent.

Mais pour authentique que soit le tableau, il laisse cependant quelques ombres, car si les infections microbiennes et même les infections parasitaires sont virtuellement vaincues, il faut constater que dans le domaine de la thérapeutique antivirale, nous en sommes encore au stade du balbutiement (14).

Si la part des résultats obtenus dans le traitement antiviral

est aussi faible et modeste, la raison principale est la fraîche et imparfaite connaissance que nous avons de ces agents pathogènes.

On peut espérer que les maladies virales seront enrayées par une substance antivirale adéquate surtout parmi celles qui entrent dans la série des corps antimétabolites ou des inhibiteurs de la synthèse des acides nucléiques. L'interféron, produit de défense de la cellule agressée, permet d'envisager quelques perspectives encourageantes.

Le problème de la prophylaxie vaccinale a également été passé en revue mais la fabrication des vaccins, le délai nécessaire pour pouvoir les obtenir, la multiplicité des souches en cause, la possibilité d'apparition de virus mutants, ne permettent pas de fonder de grands espoirs sur cette méthode.

La proposition d'un traitement symptomatique plutôt qu'étiologique clôt notre exposé.

Comme le soulignait Meiklejohn (94) "le traitement des affections virales est un problème complexe, difficile mais fascinant et certainement néanmoins soluble".

VU
STRASBOURG, le 25.11.1968

LE PRESIDENT DE THESE
Signé : R.SACREZ

VU ET APPROUVE
STRASBOURG, le 26.11.1968.

LE DOYEN DE LA FACULTE DE MEDECINE
Signé : J.CLAVERT.

BIBLIOGRAPHIE

1) ALBERTZ, KAPIRIAN K., CHANOCK R.M., BELL J.A., LESTER M.D., ILLER R.E. : A pilot study of acute respiratory illnesses on a college campus.
The Amer. Rev. Resp. Des. (1964), vol. 90, n° 2, p. 175-183.

2) AMSTUTZ P., VACHON F. : Les complications des maladies infectieuses courantes chez l'enfant et le nourrisson.
Coll. Terrafebrine, Labor. Mauchant, Gennevilliers (Févr.1968)

3) APOSTOLOW et FLEWETT
Virology (1965), 26/506.

4) BARON S., FRIEDMAN R.M., BUCKLER C.E., STEINMULLER : The role of delayed hypertensivity and interferon in the recovery of guinea pigs from primary vaccinia virus infection.
Féd. Proc. (1962), 21/278.

5) BAUER D.J., LEONE SAINT VINCENT, HENRY, KEMPE C., DOWNIE A.W. : Prophylactic treatment of smallpox contacts with N-Methylinisation béta thiosemicarbazone.
Lancet (1963) 2, p. 494.

6) BAUER D.J., SADLER P.W. : New antiviral chemotherapy agent active against smallpox infection.
Lancet (1961), 1, p. 1110.

7) BEDSON S.P., WESTERN G.T. : Observations of the virus of psittacosis.
British Journ. Exp. Pathol. (1930), 11/502.

8) BELL J.A., WALLACE P.R., ROSEN L. : Ecology of respiratory viruses.
Journ. of Publ. Health (1961), n°6, p. 902.

9) BERNARD R., TAMALET J., BOYER M., CRISTAU M. : Le diagnostic sérologique des broncho-pneumopathies présumées de l'enfant.
Path. Biol., (1961, 9, 1529.

10) BOLLINELLI R.G., ALBAREDE J.L. : Les pneumopathies virales.
Rev. de Méd. Toulouse (oct. 1966), t. II, n° 8, p. 647/656.

11) BOUCHER M., JEGO J. : Essai de classement nosologique précis des pneumopathies aiguës non suppurées (études systématiques dans la collectivité militaire pendant les années 1950, 1951, 1952, et 1953).
Sem. des Hôp.Paris (1954), 30-4535.

12) BOUE A. : Virus et hôte : interactions du virus et de l'organisme.
Arch. für die Gesamt. Virusforschung, Wien (1963), p. 41-49.

13) BRETON A., GAUDIER B., PONTE C., SAMAILLE J. : Les bronchopneumopathies à virus de l'enfant.
18° Congrès Ass. Péd. Langue Franç., Genève (1961), 34, 6, 753.

14) BRICOUT F. : Intérêt ou limites des enquêtes virologiques en pathologie infantile.
Presse Médicale, (1967), 13, p. 643-644.

15) CATEIGNE C. : Vaccination antigrippale.
Archiv. Virusforsch., Wien (1963), p. 248.

16) CATHALA F. : Techniques de virologie.
Rev. du Prat., T.16, n° 29b, p. 789-828.

17) CHANOCK M.R. : The role of respiratory syncytial virus parainfluenzae and Eaton agent in acute lower respiratory tract illness.
Journ. of Hyg. Epidem. Microbiol. and Immun. (1962), VI-I.

18) CHANOCK M.R., MUFSON M.A., BLOOM H.A., KINGSTON M.C. : Eaton agent pneumonia.
Journ. Amer. Med. Ass., (1961), 175, 3, 213 à 220.

19) CHANOCK M.R., PARROT R.H., JOHNSON K.M., KAPIKIAN A.Z., BELL J.A. : Mixoviruses parainfluenzae.
Amer. Journ. Rev. Resp. Dis.(suppl. sept. 1963), 88, 3, 152-166.

20) CHANOCK M.R., ROIZMAN B., MYERS R. : Recovery from infants with respiratory illness of a virus related to chimpanzee coryza agent (C.C.A).
I - Isolation properties and characterisation.
Amer. Journ. Hyg. (1957), 66, 281.

21) CHANY C. : Infections à adénovirus chez l'enfant.
Arch. für die Gesamt. Virusforsch., Wien (1963), p. 295-300.

22) CHANY C. : L'infection virale à l'échelle cellulaire et dans l'organisme.
18° Congr. Ass. Péd. Langue Franç., Genève (1961), vol. 1, p. 1-14.

23) CHASSAGNE P., BRICOUT F. : Epidémiologie générale des maladies à virus entériques et respiratoires. Etude clinique.
Arch. für die Gesamt. Virusforsch., Wien, (1963), p. 1-13.

24) CHIN-HSIEN T. : Adenovirus pneumonia epidemic among Peking infants and preschool children in 1958.
Chin. Med. Journ. (1960), 80, p. 331-339.

25) COLES A.C. : Les micro-organismes dans la psittacose.
Lancet (1930).

26) DEBRAY P. : Grippe. Etude clinique, diagnostic, traitement.
Enc. Med. Chir. - Maladies infectieuses (1951), 8057 B, p. 8.

27) DEIBEL R. : Neuere Ergebnisse bei Viren des Respiration Traktes.
Ergebnisse der Mikrobiologie - Immunitätsforschung und Experimentellen Therapie (Berlin), 1963, p. 163.

28) DE MAEYER E., DE MAEYER-GUIGNARD J. : Inhibition by 20-Methylcholantren of interferon production in rat cells.
Virology (1963), vol. n° 20, n° 1, p. 536.

29) DERRICK E.H. : Q fever. New fever entity. Clinical features and laboratory investigations.
Med. Journ. Australia, Aug. 1937, 2, p. 281-289.

30) DEROL : Traitement des pneumopathies virales.
Fiches de laboratoire (1964), n° 8.

31) DE RUDER J., PRIVAT DE GARILHE M. : Tableau des principaux arabinosides.
Pathologie - Biologie (1966), vol. 14, n° 5-6, p. 381.

32) DE TULLIO L., PIRRELLI A. : Pneumopatie virali influenzali.
Giorn. di Malattie invettive e parasitariae (1959), vol. III, n° 4, p. 270.

33) DIDIER A.G. : Les bronchopneumopathies virales. Leur diagnostic par la réaction de fixation du complément.
Thèse, Marseille 1962.

34) DINGLE J.H., BADJER G.F., JORDAN W.S. : Illness in the home.
Western Reserve University Press (1964).

35) DROUHET V. : Réo-virus (ECHO 10). Effet cytopathogène.
Ann. Inst. Pasteur (1958), 95-781.

36) DUJARRIC DE LA RIVIERE R., CASTEINGE G., DEBRAY P. : Grippe : étiologie - Immunité.
Enc. Méd. Chir., Maladies infantiles (1951), 8057A, p. 1-5.

37) DUNBAR J.M., JAMIESON W.M., LANGLANDS J.H.M., SMITH G.H. : Encephalitis and influenza .
Brit. Med. Journ. (avril 1958), 913.

38) EATON M.D., MEIKELJOHN G., VAN HERRICK W. : Studies on the etiology of primary atipical pneumonia. A filtrable agent transmissible to cotton rats, hamsters and chick embryo.
Journ. Exper. Med. (1944), 79-649.

39) EGGERS H.J. : Chimiothérapie des maladies virales.
Münschner Medizinische Wochenschrift (1966).

40) EVANS A.S. : Adenovirus infection in children and young adults with comments of vaccination.
New Engl. Med. Journ.(1961), 225, 401.

41) FANDRE M., DROPSY G., GOFFIN R., PENNAFORTE F., BOCHET J. : Les bronchiolites aiguës virales du nourrisson.
Pédiatrie (1965), t. 21, n° 5, p.545-557.

42) FANDRE M., DROPSY G., GOFFIN R., PENNAFORTE F., BOCHET J. : Epidémie de bronchiolite aiguë du nourrisson.
Arch. Franç. de Pédiat.(1964), vol. 21, n° 10, p. 1189-1195.

43) FATTORUSSO V., RITTER O. : Syndrome de Loëffler.
Vademecum clinique (1967), Masson édit., p. 268.

44) FOURRIER A., BOMBART E. : Expérience de l'amplicilline comme antibiotique de base dans un service d'isolement d'enfants.
Experta Medica Foundation (1966), p. 58. Haarlem - Nederland, Boom ed. Ruygrock.

100) MOREAU R. : Bronchopneumonie.
Enc. Méd. Chir. - Plèvre - Poumon - Médiastin (1950), p. 6008 B 1 à 3.

101) MORIN M., GRAVELEAU J. : La grippe simple.
Rev. du Prat. (1954), 4-13.

102) MOROZENKO M. : Le virus parainfluenzae dans les maladies de la respiration chez les enfants d'âge différent.
Questions de Virologie, Moscou (1961), n° 1 (En ruese : traduction effectuée par le Conseil de l'Europe, Strasbourg).

103) MORRIS J.A., BLOUNT R.E., SAVAGE R.E. : Recovery of cytopathogenic agent from chimpanzees with coryza.
Proc. Soc. Exp. Biol. Méd. (1956), 92-544.

104) MOSSOVICI C., MAISEL J. : Virus intestinaux du nouveau-né et de prématurésplus âgés
Amer. Journ. of Dis. of Children (1961), n° 101, p. 771-777.

105) MOSLEY W.M., WYCKOFF R.W.G. : Electron micrography of the virus of influenzae.
Nature (1946), 157-263.

106) MOUSTARDIER G. :
Virologie Médicale (1966), Maloine édit.

107) MULDER J. : Les formes dangereuses de l'influenzae.
Med. Hyg. (Genève, 1960), 18-704.

108) NAUCIEL C. : Les affections respiratoires d'origine virale.
Les Feuill. du Prat. (1965), n° 12, p. 509-513.

109) NEVALCOUX S. : A propos du diagnostic étiologique des infections respiratoires aiguës non bactériennes du nourrisson et de l'enfant.
Thèse, Strasbourg, 1968.

110) NELSON W.E. : Infections virales ou probablement virales.
Traité de Pédiatrie, t. 2 , 7° éd., 891-895, Maloine édit.

111) PANEL FOR PICORNAVIRUS : Picornavirus.
Science (1963), 141-153.

56) HOWARD A.C. : The complex epidemiology of respiratory virus infections.
Science (1964), vol. 146, n° 3646, p. 1274.

57) HSIUNG-CHI-CH'CAN : Adenovirus pneumonia in infants and children.
Chin. Med. Journ. (1963), n° 82, p. 390-398.

58) JACKOWENK Z.F., ZUBKO L.A. : Etiologie des maladies respiratoires à virus.
Questions de virologie (Moscou, 1964), n° 4.

59) JEUNE M., SOHIER R., BERAUD C., BETHENOD C., NIVELLON J.L. : Les aspects radiologiques des bronchopneumopathies virales de l'enfant.
18° Congr. Ass. Pédiat. Langue Franç. (Genève 1961), vol. 3; p. 170, Ed. Karger Bâle, New York.

60) JOHNSON KARL M., BLOOM H.H., FORSYTH B., MAURICE A., PATRICIA A., CHANOCK R. & W. : Relative role of identifiable agents in respiratory disease.
The Amer. Journ. of Resp. Dis. (1963), vol. 88, n° 3, p. 240.

61) JOLY J.B., HUAULT G., AMSILI J., LEMERLE J., THIEFFRY S. : Place de l'intubation et de la ventilation artificielle dans le traitement des broncho-alvéolites graves du nourrisson.
Arch. Franç. Pédiat. (1967), 24, p. 303 à 318.

62) KASEL J.A., HUBER M., LODA F. : Immunisation of volunteers with solubles antigens of adenovirus type I.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. (1964), 117, p. 186-190.

63) KASEL J.A., KNIGT V., ALLING D.V. : Heterotypic agglutination inhibition antibody responses in volunteers inoculated with adenovirus type 26 and 27.
Journ. Immun. (1964), 92, p. 934-940.

64) KUROYA H., ISHIDA : Pneumonies du nourrisson dues à un myxovirus para-influenzae I.
Med. Bull. Yokohama (1953), 4-217.

65) KOURILSKY R., BOGNEL J.C. : Les pneumonies virales.
La rev. de Médecine (févr. 1961), p. 157-165.

66) LACORRE J.M. : Contribution à l'étude et au diagnostic biologique des bronchopneumopathies non bactériennes primitives du nourrisson.
Thèse (Paris, 1966).

67) LAIDLEY P. : A virus obtained from influenzae patients.
Lancet (1963), 225, 66.

68) LAROCHE C. : 1° - Le typhus historique.
2° - La fièvre des tranchées.
Pathologie Médicale (1951), t. 3, 2° part., p. 898 & 906.
Flammarion édit.

69) LAVAL P., CHARPIN J., BALOZET P., COLLONA D'ISTRIA H., XAU P. :
Les viroses pleuropulmonaires.
1° - Etude clinique.
Marseille Médical (1962), n° 10, 777.

70) LAVILLAUREIX J., REEB E. : Etude sérologique de l'endémie rickettsienne en Alsace, de 1964 à 1966.
Strasbourg Médical, avril 1968, n° 4, p. 426-428.

71) LELONG P., LEPINE P., ALISON F., SADJE, LETAN, CHANY C. : Le pneumonie à virus du groupe APC, chez le nourrisson. Isolement du virus. Les lésions anatomo-pathologiques.
Arch. Franç. Pédiat.(1956), 13, 1092.

72) LEPINE P. : Les thérapeutiques antivirales.
Médecine Mondiale, 13 février 1968, 10, 7-8.

73) LEPINE P. : Therapeutique d'aujourd'hui et de demain. Les maladies à virus.
Thérapie, 1967, 22, n° 4bis, 126-139.

74) LEPINE P., DE LAVEGNE A., GILGENKRANTZ S. : Isolement de 65 souches à virus ECHO chez des sujets divers. Considérations biologiques.
Presse Médicale (1962), 70, 1279.

75) LESORBE R., KAUFMAN F. : Infections virales des voies respiratoires.
Le progrès médical (1965), n° 15, p. 322-336.

76) LE TAN VINH : Quelques aspects anatómo-pathologiques des broncho-pneumopathies à virus.
18° Congr. Ass. Pédiat. Langue Franç., Genève 1961, vol. 3, p. 198-226.

77) LEVINTHAL W. : Observations récentes sur la psittacose.
Lancet (1935), 1, 1207.

78) LILLIE R.D. : Inclusions analogues aux Rickettsies dans les lésions de la psittacose.
Public. Health. Resp. (1930), 45, 773.

79) LINDENMAN J. : Relations entre virus et hôte au niveau cellulaire.
Arch. für Gesamt. Virusforsch., Wien, 1963, p. 35-40.

80) LIPINSKA-PIOTROWSKA-SROCZYNSKI K. : Importance des gamma-globulines dans le traitement des pneumonies du nourrisson pendant les six premiers mois de leur vie.
Pediatria Polska (1960), t.XXXV, n° 7, p. 267.

81) LIPPI M., SEBASTIANI A., ABRIGO B., FRUGONI G. : Rilievi epidemiologici sulla incidenza di infeczioni da virus respiratori, da virus enterici effecttuati in Roma negli anni 1959-1962.
Arch. Ital. Scien. Med. Tropic. e di Parras. (1964), fas. 2.

82) LIU C. : Studies on primary atypical pneumonia. Localizations, isolations and cultivations of a virus in chicks embryo.
Journ. Exp. Med. (oct. 1957), 106, 455-466.

83) LOWAS & TAKATSY
Arch. Gesamt. Virusforsch., 1965, p. 17, 67.

84) LWOFF A., TOURNIER P., CARTEAUD J.P. : Influence de l'hyperthermie expérimentale sur la poliomyélite de la souris.
C.R. Acad. Scien. (1959), 248-1876.

85) LWOFF A., TOURNIER P., LWOFF M., CATHALA F. : Influence de l'hypo- et de l'hyperthermie sur l'évolution de la poliomyélite de la souris.
Relations entre la neurovirulence et la thermoresistance du développement viral.
C.R. Acad. Scien. (1960), 250-2644.

86) MANDEL B. : Studies in the interaction of poliomyelitis virus : Antibody and host cells in a tissue culture system.
Virology (1958), 6, 424.

87) MARIE J., LEVEQUE B., HANNOUN C., JEAN R. : Encéphalopathie aiguë mortelle d'apparence primitive ; isolement du virus grippal dans le poumon (Virus A, Singapour).
Sem. des Hôp. Paris (1959), Ann. Péd., 25 - 605.

88) MARMION B.P., GOODBURN G.M. : Effect of anorganic gold salt on Eaton's primary atypical pneumonia agent and other observations. Nature (London, 1961), n° 189, p. 247-248.

89) MARMION B.P., HERS J.F. : Observations on Eaton primary atypical pneumonia ; Agent and analogous problems in animals. Amer. Rev. Resp. Dis. (1963), 88, 3, 198 .

90) MARQUEZEY R.A., BACH C. : Les formes sévères des viroses A.R.C. chez l'enfant. Ann. de Pédiat. (1960), n° 19, 4, p. 1216-1217.

91) MARQUEZEY R.A., BACH C. : Etudes cliniques et biologiques de la grippe chez l'enfant. Sem. des Hôp. Paris (1953), 29-109.

92) MARTINEAU B. : Les virus dans les infections des voies respiratoires. Journ. Ass. Med. Canadienne (1960), vol. 38, n° 27, p. 1427.

93) Mc CLELLAND L., HILLEMAN M., HAMPARIAN V., KETTLER A. : Studies of acute respiratory illnesses caused by respiratory syncytial virus. New Engl. Journ. of Medec. (1961), vol. 264, n° 23, p. 1169.

94) MEIKLEJOHN G. : Present and future of inactivated virus vaccines. Amer. Rev. Resp. Dis. (1963), 83, 3, 372.

95) MEYER K. : Ecology of psittacosis and ornithosis. Medecine (1942), 21, 175.

96) MITROFANOVA G.P. : Importance clinique des fractions des protéines du sérum chez les enfants d'un an atteints de pneumonie. Pathologie (1960), n° 11 (En russe : traduction effectuée par le Conseil de l'Europe, Strasbourg).

97) MONTO Ho : Identification and induction of interferon. Bact. Rev., (1964), 28 - 367.

98) MORANGE A. : De la psittacose ou infection spéciale déterminée par les perruches. Thèse, Paris 1895

99) MOREAU R. : La grippe maligne. Rev. du Prat. (1954), 4 -19.

100) MOREAU R. : Bronchopneumonie.
Enc. Méd. Chir. - Plèvre - Poumon - Médiastin (1950), p. 6008 B 1 à 3.

101) MORIN M., GRAVELEAU J. : La grippe simple.
Rev. du Prat. (1954), 4-13.

102) MOROZENKO M. : Le virus parainfluenzae dans les maladies de la respiration chez les enfants d'âge différent.
Questions de Virologie, Moscou (1961), n° 1 (En ruese : traduction effectuée par le Conseil de l'Europe, Strasbourg).

103) MORRIS J.A., BLOUNT R.E., SAVAGE R.E. : Recovery of cytopathogenic agent from chimpanzees with coryza.
Proc. Soc. Exp. Biol. Méd. (1956), 92-544.

104) MOSSOVICI C., MAISEL J. : Virus intestinaux du nouveau-né et de prématurésplus âgés
Amer. Journ. of Dis. of Children (1961), n° 101, p. 771-777.

105) MOSLEY W.M., WYCKOFF R.W.G. : Electron micrography of the virus of influenzae.
Nature (1946), 157-263.

106) MOUSTARDIER G. :
Virologie Médicale (1966), Maloine édit.

107) MULDER J. : Les formes dangereuses de l'influenzae.
Med. Hyg. (Genève, 1960), 18-704.

108) NAUCIEL C. : Les affections respiratoires d'origine virale.
Les Feuill. du Prat. (1965), n° 12, p. 509-513.

109) NEVALCOUX S. : A propos du diagnostic étiologique des infections respiratoires aiguës non bactériennes du nourrisson et de l'enfant.
Thèse, Strasbourg, 1968.

110) NELSON W.E. : Infections virales ou probablement virales.
Traité de Pédiatrie, t. 2 , 7° éd., 891-895, Maloine édit.

111) PANEL FOR PICORNAVIRUS : Picornavirus.
Science (1963), 141-153.

112) PACCAUD M.F. : Immunologie, épidémiologie et importance relative des viroses du tractus respiratoire.
18° Congr. de Pédiat. de Langue Franç. (Genève, 1961), vol. 3-15.

113) PANTHIER R., CATEIGNE G., HANNOUM C. : Nouvelle technique d'étude sur le virus grippal. Premières applications pratiques.
Ann. Inst. Pasteur (1948), 75-338.

114) PARROT R.H. : Viral respiratory tract illness in children.
Bull. Acad. Médic. New York (1963), vol. 39, n° 1, p. 629.

115) PARROT R.H., VARGOSKO A.J., KIM H.W., CHANOCK R.M. : Clinical syndromes among children.
The Amer. Rev. Resp. Dis.(1963), Vol. 88, n° 3, p. 73-76.

116) PASQUALE M. : Action des stéroïdes surrénaliens dans les pneumopathies virales.
Acta Péd. Lat.(1960), 552, p. 13.

117) PEKKA-HALONEN : Anatomie et physiologie des virus.
Documenta Geigy J. (1966), Bâle.

118) PEREIRA H.G. : Antigenic structure of non infection adenovirus materials.
Nature (1960), 186-571.

119) PEREIRA H.G., ALLISON A.C., FARTHING C.P. : Study of adenovirus antigens by immunoelectrophoresis.
Nature (1959), 183-895.

120) PEREIRA M.S., GILDA B.L., PEREIRA H.G. : Inquerito serologico sobre a incidencia de certas viroses respiratorias no de Rio de Janeiro.
Annais de Microbiologica (1961), vol. 9, Partie C., p. 579.

121) PFIZER (Laboratoire) : Généralités sur l'antibiothérapie.
Antibiotiques et informations (1965), n° 5.

122) PIERSON M., DE LAVERGNE E., GILGENKRANTZ S., WORMS A.M. : Aspect clinique et épidémiologique de quelques cas d'infection à myxovirus parainfluenzae III (E.A. 102).
Arch. Gesamt. Virusforsch. (1963), 13, p. 259-264.

123) PLUMER G. : The picornavirus of man and animals. A comparative review
Prog. Med. Virol. (1965), 7-234.

124) PORTNOY B., ECKERT H.L., SALVATORE M.A. : Rhinovirus infections in children with acute lover respiratory disease-evidence étiological importance.
Pediatrics (1965), 35, 6, 899.

125) REILY C.M., HOCH S.M., STOKES J., MCCLELLAND L. : Clinical and laboratory findings in cases of respiratory illness caused by coryzavirus.
Annals of Inter. Med. (1962), vol. 57, n° 4, p. 515.

126) REIMANN H.A., HAVENS W.P. : Acute infection of respiratory tract with atypical pneumonia-Disease entity probably caused by filtrable virus.
Journ. Amer. Med. Ass. (1938), III, p. 2377-2384.

127) Report to the Medical Research Council from the Scientify committee of interferon.
Experiments with interferon in man.
Lancet (6 mars 1965), 1, 505.

128) RITTER J. : Psittacosis.
Dtsch. Arch. Klin. Med. (1880), 25, 53.

129) ROUMAGNOUX J., PAYEN G., PIROLLET H., FAVIER G., DUROSOIR J.L. : Les pneumopathies des adénovirus.
Rev. Med. Lyon. (1965), 14, 7, p. 277.

130) SABIN A.B. : Réowirus.
Science (1959), 130, 1387.

131) SABIN A.B. : Rôle des virus ECHO en pathologie humaine.
Viral Infections of infancy (1960).

132) SACREZ R., LEVY J.M., BERNARDY L., LAVILLAUREIX J. : Infections à virus coxsackie chez l'enfant.
Arch. Franç. Pédiat. (1958), T.XV, p. 60.

133) SACREZ R., WILLARD D., SIGRIST D., STOEBNER M. : Les éléments du pronostic dans les broncho-pneumopathies aiguës de l'enfance.
Rev. de Pédiat. (1967), t. III, p. 23-33.

134) SACQUEPEE E., FERRABOUC L. : Sur l'étiologie de la psittacose.
Presse Méd. (avril 1930), p. 569.

135) SCHOENFELD E., SPIGLAND I., JASINSKA-KLINBERG W., ELAZAR M., GOLDBLUM N. : Etude clinique et de laboratoire concernant les infections virales des voies respiratoires de l'enfance.
Journ. of the Med. Ass. of Israël, vol. LVI, n° 9, p. 228.

136) SOHIER R. : Bronchopneumopathies à virus chez l'enfant.
Arch. Inst. Pasteur Hellénique (1959), T.V, n° 1, p.7.

137a) SOHIER R. : 1° - Hémagglutination et hémadsorption.
Diagnostic des Maladies à Virus (1964), p. 248-269
Flammarion éd.

137b) SOHIER R. : 2° - Infections de l'appareil respiratoire.
Diagnostic des Maladies à Virus (1964), p. 335-339,
Flammarion édit.

138) SOHIER R., DUTREY M., GINESTE J., PEILLARD M.M. : Grippe épidémique et interépidémique - Etude epidémiologique, clinique et biologique dans certaines collectivités de Lyon et du Sud-Est de la France.
Rev. d'Hyg. et de Méd. Sociale (1956), Lyon, 4, p. 207.

139) SOHIER R., SEPETJIAN M. : Infections à mycoplasmes.
Diagnostic des Maladies à virus (1967), p. 423. Flammarion éd.

140) Specia (Labor. U.P.R.) : Les pneumopathies virales.
Schémas cliniques (1968), n° 19.

141) SUZUKI S., TATENO O., KITAMOTO-SUGURAS : The role of adenovirus as the etiological agent of sporadic acute respiratory infections especially that of virus pneumonia in civilian population.
The Jap. Journ. of Exp. Med. (1959), vol. 29, n° 6, p. 603.

142) STUART-HARRIS C.H. : Virus diseases of respiratory tract.
Bull. Med. Journ. (1962), 5309, 869.

143) STUART-HARRIS C.H. : Les principaux syndromes et les virus correspondant.
Acta Medica Geigy (1966), Bâle.

144) STUART-HARRIS C.H., DICKINSON : The Background to chemotherapy of virus disease
(1964) Thomas édit. - Springfield, Illinois, U.S.A.

145) SUMNER, BERKOVICH, TARANKO L. : Acute respiratory illness in the prematur nursery ascociated with respiratory syncytial virus infections.
Pediatrics (1964), vol. 34, p. 753.

146) SULLIVAN D.G. : Chimiothérapie des viroses.
Méd. Inter. (Janv. 1968), vol. 3, n° 1, p. 71-74.

147) SUTTON R.N.P. : Respiratory viruses in a residential nursery.
The Journ. of Hyg. (Cambridge, 1962), n° 60, vol. 1, p. 51.

148) TAYLOR ROBINSON T. : Laboratory and volunteer study on some viruses isolated from common colds.
Lancet (1962), 1, p. 452.

149) THIVOLET J. : Immunofluorescence.
Diagnostic des Maladies à virus (1964), p. 319, Flammarion éd.

150) TRENTIN J.J., YABE Y., TAYLOR G. : The quest for human cancer viruses.
Science (14 sept. 1962), 1, 37, p. 835-841.

151) TYRELL D.A.J. : Common colds and related diseases
(London 1965), Arnold éd.

152) TYRELL D.A.J., PARSONS R. : Some virus isolation from common colds - Cytopathic effects in tissue cultures.
Lancet (1960), 1, p. 239.

153) VAN DER VEEN J. : Adenovirus and viral pneumonia in children.
Journ. of Hyg. epid. Microb. and Immun. (1962), T.VI, vol. I, p. 85 à 88.

154) VAN DER VEEN J. : The role of adenovirus in respiratory disease.
Amer. Rev. of Resp. Dis.(sept. 1968), n° 3, p. 167-170.

155) VOGT M., DULBECCO R., WENNER H.A. : Mutants of poliomyelitis viruses with reduced efficiency of plating in acid medium and reduced neuropathogenicity.
Virology (1957), 4, 141.

156) WHELOOCH :
Lancet (1964), 2, 382.

157) WILDY P., WATSON D.M. : Electron microscopic studies an architecture of animal viruses in cold spring.
Harbor Symposium on quantative biologie (1962), vol. XXVII, p. 25-47.

158) WILIAM S., JORDAN Jr. : Ecology of respiratory viruses.
Journ. of Publ. Health (Juin 1962), vol. 52, n° 6, p. 8 à 97.

159) ZAKSTLSKA L.Y., TYAN MAO T., FECKLISOVA L.V. : Sur l'étiologie des diarrhées avec syndromes respiratoires chez les jeunes enfants.
Questions de Virologie (Moscou, 1964) n° 2 (Résumé en français à la fin de l'exposé).

160) ZIEGENSPEC P. : Die Ornithose Pneumonie
Das Deutsche Gesundsheitzwesen (1962), n° 41, p. 1749.